ÜBER DEN EINFLUSS VON ß-REZEPTOREN-BLOCKERN AUF DEN PARKINSON-TREMOR, DEN ESSENTIELLEN TREMOR UND DEN LITHIUM-INDUZIERTEN TREMOR

- Eine Literatur-Studie -

Heltrud Duhm

1977

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 · Corneliusstraße 21 · Tel.: 26 81 77

AUS DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. HIPPIUS

ÜBER DEN EINFLUSS VON ß-REZEPTOREN-BLOCKERN AUF DEN PARKINSON-TREMOR, DEN ESSENTIELLEN TREMOR UND DEN LITHIUM-INDUZIERTEN TREMOR

- EINE LITERATUR-STUDIE -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heltrud Duhm

aus Oberlethe (Oldenburg)

München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. HIPPIUS
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 14.4.1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN KINDERN
HANS JOACHIM, ULRIKE DOMENIKA
UND BORIS ANDREAS
GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0055

GLIEDERUNG

1	EINLEITUNG	7
2	SYSTEMATISCHE EINTEILUNG DER VERSCHIEDENEN TREMOR-ARTEN	9
2.1	Definitionen	9
2.2	Einteilung der Tremor-Arten	10
2.3.	Physiologischer Tremor	13
2.4	Pathologische Tremor-Arten	17
2.4.1	Parkinson-Tremor	17
2.4.2	Haltungstremor	19
2.4.2.1	Varianten des Physiologischen Tremors	19
2.4.2.2	Tremor-Arten, die vermutlich keine Beziehung zum Physiologischen Tremor haben	21
	Benigner Essentieller Tremor	21
	Lithium-induzierter Tremor	23
3	ZUR PHARMAKOLOGIE DER ß-REZEPTOREN-BLOCKER	25
4	LITERATUR-ÜBERSICHT UND AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON ß-REZEPTOREN-BLOCKERN AUF DEN PARKINSON-TREMOR, DEN ESSENTIELLEN TREMOR UND DEN LITHIUM-INDUZIERTEN TREMOR	34
5	DISKUSSION	38
5.1	Zur Wirksamkeit einer Tremor-Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern	38
5.2	Zum Wirkungsmechanismus der Tremor-Hemmung durch ß-Rezeptoren-Blocker	40
5.2.1	Wird der durch Adrenalin induzierte Tremor peripher oder zentral ausgelöst?	41
5.2.2	Wirken die ß-Rezeptoren-Blocker peripher oder zentral?	43
5.2.3	Wirken die ß-Rezeptoren-Blocker durch ihre spezifischen oder durch ihre unspezifischen Effekte?	44

5.2.4	Wirken die ß-Rezeptoren-Blocker durch Hemmung einer Angst-bedingten adrenergen Komponente des Tremors?	44
5.2.5	Inwieweit ist Adrenalin an der Genese der verschiedenen Tremor-Formen beteiligt?	45
5.3	Gesichtspunkte, die bei weiteren Untersuchungen über eine medikamentöse Behandlung des Tremors berücksichtigt werden sollten	47
6	ZUSAMMENFASSUNG	49
7	ANHANG	51
8	LITERATURVERZEICHNIS	55

1 EINLEITUNG

Während der letzten fünf Jahre wurde wiederholt mitgeteilt, daß Pharmaka aus der Gruppe der sogenannten ß-Rezeptoren-Blocker erfolgreich zur Behandlung des Essentiellen Tremors und des Lithium-induzierten Tremors eingesetzt werden können. Diesen Berichten waren seit 1964 Studien vorausgegangen, in denen der Einfluß von ß-Rezeptoren-Blockern auf den Parkinson-Tremor untersucht worden war.

Für diese Tremor-Arten gab es keine geeignete Therapie. Die Patienten werden jedoch durch den Tremor in ihrem persönlichen und beruflichen Leben z. T. erheblich beeinträchtigt. Zahlreiche Medikamente, die versuchsweise in der Tremor-Therapie eingesetzt wurden, zeigten entweder eine unzureichende Wirksamkeit oder zu große Nebenwirkungen. Daher ist es verständlich, daß die ersten positiven Berichte über eine Tremor-Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern mehrere Autoren dazu anregten, ß-Rezeptoren-Blocker zur Behandlung des Essentiellen, des Lithium-induzierten und des Parkinson-Tremors heranzuziehen. Diese Therapie-Versuche stehen im Zusammenhang mit der neueren Erkenntnis, daß ß-Rezeptoren-Blocker nicht nur bei internistischen Indikationen erfolgreich angewendet werden können. Sie scheinen vielmehr auch zur Behandlung von Erkrankungen bzw. Symptomen geeignet zu sein, die in den psychosomatischen Bereich - insbesondere in die somatische Symptomatik von Angstzuständen - einzuordnen sind.

Da über den Erfolg und den Wirkungsmechanismus einer Tremor-Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern keine einheitliche Auffassung besteht, wurde die gesamte diese Thematik betreffende Literatur gesichtet. Es stellte sich dabei heraus, daß es im deutschsprachigen Schrifttum keine allgemein anerkannte systematische Einteilung der pathologischen Tremor-Arten gibt.

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst die verschiedenen Erscheinungsformen des Tremors definiert und die pathologischen Tremor-Arten entsprechend ihrem klinischen Erscheinungsbild bzw. ihrer Beziehung zum Physiologischen Tremor eingeteilt. Hierbei konnte auf Vorschläge von Marshall (102), Fahn (38) sowie von Brimblecombe u. Pinder (21) zurückgegriffen werden.

Im zweiten Kapitel werden der Physiologische Tremor und die spinalen Regelkreise der Motorik beschrieben. Dann wird die Klinik und Pathologie des Parkinson-Tremors, des Essentiellen Tremors und des Lithium-induzierten Tremors dargestellt.

Auf die Pharmakologie der ß-Rezeptoren-Blocker wird im dritten Ka-

pitel eingegangen, um die Überlegungen zum Wirkungsmechanismus der ß-Rezeptoren-Blocker bei der Tremor-Therapie leichter verständlich zu machen.

Die Ergebnisse der Literaturstudie über Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit der ß-Rezeptoren-Blocker auf den Parkinson-Tremor, den Essentiellen Tremor und den Lithium-induzierten Tremor werden im vierten Kapitel tabellarisch dargestellt und ausgewertet.

In der Diskussion wird versucht, aus den widersprüchlichen Daten und Vorstellungen ein einheitliches Gesamtbild zu ermitteln. Die mögliche Beteiligung von Adrenalin an der Tremorgenese wird ausführlich besprochen, wobei insbesondere auf die vermehrte Adrenalin-Ausschüttung bei Angst-Zuständen eingegangen wird. Denn hier könnte die Grundlage der Wirksamkeit von ß-Rezeptoren-Blockern bei der Tremor-Behandlung zu suchen sein. In der Besprechung des Wirkungsmechanismus nehmen auch die Fragen, ob Adrenalin bzw. ß-Rezeptoren-Blocker durch periphere oder zentrale Wirkungen einen Tremor auslösen bzw. hemmen und ob die ß-Rezeptoren-Blocker durch ihre spezifischen oder unspezifischen Effekte den Tremor beeinflussen, eine zentrale Stellung ein. Abschließend werden die wichtigsten Gesichtspunkte zusammengestellt, die bei zukünftigen Untersuchungen über die Behandlung des Tremors berücksichtigt werden sollten.

2 SYSTEMATISCHE EINTEILUNG DER VERSCHIEDENEN TREMOR-ARTEN

2.1. DEFINITIONEN

Der Begriff Tremor leitet sich vom lateinischen Verb "tremere" bzw. vom griechischen Verb "τρέμειν " (zittern, beben, fürchten) ab. Es gibt zahlreiche Definitionen dieses Begriffes, denen allen gemeinsam ist, daß sie den Tremor als spontan-unwillkürliche, rhythmisch-oszillierende Bewegung beschreiben, die durch eine alternierende Innervation von Agonisten und Antagonisten zustande kommt und nicht zweckgebunden ist.

Mit dem Begriff Tremor wird eine bestimmte Störung der Motorik beschrieben, die von anderen motorischen Störungen klar abzugrenzen ist, wie z. B. von Störungen der Mitbewegungen, des Bewegungsausmaßes sowie der Schnelligkeit der Bewegungen (Hypokinese, Akinese, Hyperkinese, Chorea, Athetose, Hemiballismus, Tic, Dysmetrie, Bradykinese), Störungen der Körperhaltung (z. B. Torsionsspasmus), myoklonischen Bewegungsstörungen und dem Nystagmus.

Die verschiedenen Tremor-Arten können charakterisiert werden hinsichtlich
1) Amplitude
2) Frequenz
3) Lokalisation
4) zeitlicher Variabilität von Frequenz und Amplitude
5) ständigen oder zeitweiligen Auftretens (Persistenz)
6) des Auftretens bei emotionaler Anspannung (z. B. Angst) oder bei emotional entspannter Lage
7) des Auftretens bei Muskelaktivität oder bei entspannter Muskulatur
8) Ätiologie bzw. Pathogenese.

Nach dem äußeren Erscheinungsbild unterscheidet man drei charakteristische Tremor-Formen (vgl. Tab. 1, S. 10).

1) Ruhetremor tritt bei entspannter Muskulatur in Ruhe auf; er verschwindet meist bei Muskelaktivität.

2) Haltungstremor tritt auf, wenn ein Körperteil aktiv eine Haltung einnimmt (d. h. entgegen eine Kraft, wie z. B. die Schwerkraft; Beispiele: Kopf aufrecht halten, Arme nach vorne ausstrecken). Er bleibt auch bestehen, wenn der Körperteil eine Bewegung durchführt.

TABELLE 1

Die drei Tremor-Formen

	1) Ruhetremor (rest tremor, static tremor)
AKTIONSTREMOR (action tremor)	2) Haltungstremor (postural tremor)
	3) Intentionstremor (intention tremor)

3) Intentionstremor tritt bei Ausführung einer gezielten Bewegung auf und nimmt mit Annäherung an das Ziel häufig an Amplitude zu.

Haltungstremor und Intentionstremor können mit dem Oberbegriff Aktionstremor zusammengefaßt werden. Diesem steht der Ruhetremor als klar abgegrenzter Begriff gegenüber.

2.2 EINTEILUNG DER TREMOR-ARTEN

Aus den auf S. 9 angeführten acht Kriterien und den in Tabelle 1 zusammengestellten drei Tremor-Formen ergeben sich für die Klassifikation der Tremor-Arten ganz unterschiedliche Gesichtspunkte. Ein klinisch allgemein anerkanntes Ordnungsprinzip gibt es daher nicht.

Die von Marshall (102), Fahn (38) sowie von Brimblecombe u. Pinder (21) herangezogenen Kriterien werden in der jüngeren Literatur zunehmend häufiger berücksichtigt. Nach Empfehlung dieser Autoren wird zunächst der Physiologische Tremor von pathologischen Tremor-Arten abgegrenzt. Die pathologischen Tremor-Arten werden dann nach ihrem äußeren Erscheinungsbild in die vier Hauptgruppen

1) RUHETREMOR
2) HALTUNGSTREMOR
3) INTENTIONSTREMOR
4) NICHT KLASSIFIZIERBARE TREMOR-ARTEN

eingeteilt (vgl. Tab. 2, S. 12)

Die zur zweiten Hauptgruppe (Haltungstremor) gehörenden Tremor-Arten werden entsprechend ihrer Beziehung zum Physiologischen Tremor in drei Untergruppen gegliedert:

a) Varianten des Physiologischen Tremors,
b) Tremor-Arten, die vermutlich keine Beziehung zum Physiologischen Tremor haben,
c) Tremor-Arten, die keine Beziehung zum Physiologischen Tremor haben.

Die vierte Hauptgruppe (Nicht klassifizierbare Tremor-Arten) umfaßt alle Tremoren, die nicht in die ersten drei Hauptgruppen einzureihen sind: sie weisen meist gleichzeitig mehr als eine der drei typischen Tremor-Formen auf.

Die vorliegende Studie befaßt sich nicht mit der Gesamtheit aller Tremor-Arten, sondern nur mit solchen, bei denen die Wirkung von ß-Rezeptoren-Blockern untersucht wurde. Dies sind der

Physiologische Tremor

und die drei pathologischen Tremoren

Parkinson-Tremor
Essentieller Tremor
Lithium-induzierter Tremor.

In den folgenden Kapiteln wird das Erscheinungsbild und die Pathogenese dieser Tremor-Arten - soweit bekannt - dargestellt. Da ein Therapie-Erfolg mit ß-Rezeptoren-Blockern möglicherweise auf der Hemmung einer Adrenalin-bedingten Tremor-Komponente beruht, werden zusätzlich auch die Tremor-Arten mit abgehandelt, bei deren Entstehung eine Beteiligung von Adrenalin in Frage kommt. Das sind neben dem Physiologischen Tremor und dem psychogenen Tremor bei Angst-Zuständen alle Tremor-Arten, die als Varianten des Physiologischen Tremors angesehen werden (vgl. Tab. 2, S. 12).

TABELLE 2

Einteilung der Tremor-Arten

A) PHYSIOLOGISCHER TREMOR (normal tremor)

B) PATHOLOGISCHE TREMOR-ARTEN (abnormal tremor)

1) Ruhetremor (static tremor)

- bei Parkinson'scher Erkrankung (idiopathische Form)
- bei Parkinsonismus (postenzephalitisch, medikamentös, toxisch, vaskulär, traumatisch, Tumor-bedingt)
- als Ausnahme bei schwerem Essentiellen Tremor
- als Ausnahme bei Hepatolentikulärer Degeneration (Wilson-Krankheit, Westphal-Strümpell-Pseudosklerose)
- als Ausnahme bei Quecksilber-Vergiftung

2) Haltungstremor (postural tremor)

a) Varianten des Physiologischen Tremors (mit gleicher Frequenz wie der Physiologische Tremor, aber größerer Amplitude)

- Adrenalin-induzierter Tremor
- bei Hyperthyreose und Thyreotoxikose
- Psychogener Tremor (z. B. bei Angst-Zuständen)
- bei Erschöpfung
- bei Bluthochdruck
- bei Diabetes mellitus
- bei Hypoglykämie
- als Ausnahme bei Parkinsonismus und Parkinson'scher Erkrankung

b) Tremor-Arten, die vermutlich keine Beziehung zum Physiologischen Tremor haben

- Benigner Essentieller Tumor (= Essentieller Tremor = Familiärer Tremor = Hereditärer Tremor; Sporadischer Tremor, Seniler Tremor)
- Lithium-induzierter Tremor
- bei Alkoholismus und Alkohol-Entzug

c) Tremor-Arten, die keine Beziehung zum Physiologischen Tremor haben

- bei Kleinhirnerkrankungen
- bei metabolischen Störungen ("flapping tremor", "asterixis"; z. B. bei Leberzirrhose, dekompensiertem Cor pulmonale, Urämie, Hypokaliämie, Hyperkapnie bei chronischer Lungeninsuffizienz, Malabsorptionssyndromen, Magnesiummangel)
- bei symptomatischem Wilsonismus
- als Ausnahme bei Hepatolentikulärer Degeneration

3) Intentionstremor (intention tremor)

- bei Multipler Sklerose
- bei Dentatum-Bindearm-Atrophie Hunt
- bei Hepatolentikulärer Degeneration
- bei Vergiftungen (Diphenylhydantoin, schwerer Quecksilbervergiftung)
- als seltene Ausnahme bei Parkinsonismus

4) Nicht klassifizierbare Tremor-Arten (meist mit gemischtem Ruhe-, Haltungs- und Intentions-Tremor)

- bei Hepatolentikulärer Degeneration
- bei Vergiftungen (Quecksilber, Blei, Mangan, Arsen, Phosphor, Brom, Kohlenmonoxyd)
- bei Tumor-bedingten und vaskulär ausgelösten Störungen im Bereich des Nucleus ruber (Mittelhirn-Tremor, Benedikt-Syndrom)
- bei Spasmus nutans

2.3 PHYSIOLOGISCHER TREMOR

Der Physiologische Tremor wurde erstmals 1886 von Schäfer, Canney u. Tunstall beschrieben (119). Der Physiologische Tremor ist ein Haltungstremor. Diese Definition ist heute allgemein anerkannt (21, 38, 102), obwohl von Brumlik u. Yap (23) auch ein Physiologischer Ruhetremor beschrieben wurde. Der Physiologische Tremor ist bei der Durchführung von Bewegungen wie auch im Rahmen der Haltemotorik anzutreffen. Bei entspannter Muskulatur, d.h. in Ruhe und im Schlaf, ist er nicht nachweisbar (102). Seine Amplitude ist klein (bis zu 100 µ) und daher mit dem Auge kaum wahrnehmbar. Die Frequenz des Physiologischen Tremors liegt bei 6 bis 12 Hz, wobei eine charakteristische Altersabhängigkeit festzustellen ist: bis zum sechsten Lebensjahr liegt die dominierende Frequenz bei etwa 6 Hz. Sie steigt dann bis zur Pubertät auf den Wert von 10 Hz an. Diese Frequenz bleibt bis zum fünften Lebensjahrzehnt bestehen und fällt dann bis zum 80. Lebensjahr wieder auf 6 Hz ab (98, 99).

Der Physiologische Tremor wird durch Adrenalin verstärkt (92, 93).

Einen Physiologischen Tremor findet man nicht nur beim Menschen, sondern auch beim Versuchstier (z.B. Katze, Kaninchen, Hund, Affe) (21). Es scheint also dem Physiologischen Tremor ein allgemein gültiges Prinzip der Muskeltätigkeit zu Grunde zu liegen.

Angaben von Marshall (102) und von Brimblecombe u. Pinder (21) zufolge sind für das Zustandekommen des Physiologischen Tremors ganz verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht worden. Bevor diese abgehandelt werden, soll an Hand der Abbildung 1 (s. S. 14) die Funktionsweise der spinalen Motorik vereinfachend dargestellt werden.

> Die physiologischen Grundlagen der Muskelinnervation sind in Abbildung 1 schematisch wiedergegeben. In die Skelettmuskulatur ziehen zwei verschiedene efferente Systeme, die von den α- bzw. γ-Motoneuronen im Vorderhorn der grauen Substanz des Rückenmarks ausgehen. Die Neuriten der α-Motoneurone enden an den motorischen Endplatten der Skelettmuskulatur; eine Aktivierung der α-Motoneurone führt somit direkt zu einer Muskelverkürzung. Die Neuriten der γ-Motoneurone innervieren die intrafusalen Muskelfasern der Muskelspindeln. Diese der Skelettmuskulatur parallelgeschalteten "Sinnesorgane" zur Messung der Muskellänge werden bei Innervation über die γ-Motoneurone empfindlicher gestellt. Die Aktionspotentialfrequenz der von den Muskelspindeln ausgehenden afferenten Ia-Fasern nimmt bei Erregung der γ-Motoneurone und bei Muskeldehnung zu. Die Ia-Fasern bilden an den α-Motoneuronen excitatorische Synapsen. Da-

SPINALER REGELKREIS DER MOTORIK

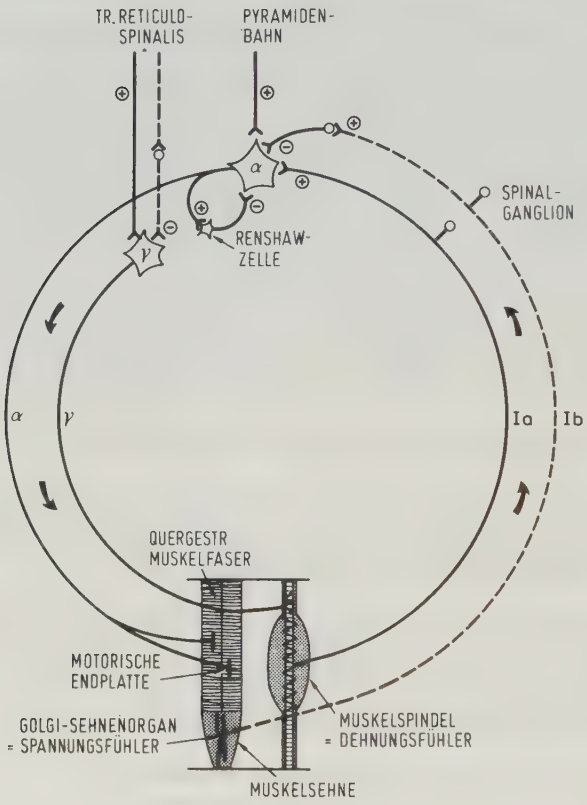

ABBILDUNG 1

Vereinfachtes Schema der Funktionsweise der spinalen Motorik (modifiziert nach Poeck (114))

her kann sowohl eine Muskeldehnung als auch eine Aktivierung der γ-Motoneurone indirekt über den monosynaptisch organisierten Muskeldehnungsreflexbogen bzw. über die sog. γ-Schleife eine Muskelkontraktion auslösen.

Während einer Muskelkontraktion kommt es auf Grund der gleichzeitigen Verkürzung der Muskelspindeln zu einer Abnahme der Aktionspotentialfrequenz der Ia-Fasern. Dieses Phänomen wird als Spindelpause bezeichnet. Sie tritt nur auf, wenn sich der Muskel kontrahiert, nicht jedoch bei einer passiven Muskelverkürzung. Vermutlich ist am Zustandekommen der Spindelpause und der resultierenden Verminderung der Aktivität der α-Motoneurone auch der disynaptisch organisierte inverse Muskeldehnungsreflex beteiligt. Dessen Rezeptoren sind die Golgi'schen Sehnenorgane, die in Serie zu der Skelettmuskulatur geschaltet sind und als Spannungsmeßfühler arbeiten. Die von den Golgi'schen Sehnenorganen ausgehenden Ib-Fasern enden über ein inhibitorisches Zwischenneuron an den α- und vermutlich auch an den γ-Motoneuronen (vgl. Abb. 1, S. 14).

Die α-Motoneurone unterliegen noch einer weiteren spinalen Kontrolle: Von ihren Neuriten zweigen rückläufige Kollateralen ab, welche die sog. Renshaw-Zellen aktivieren. Diese inhibitorischen Zwischenneurone hemmen die zugehörigen α-Motoneurone (vgl. Abb. 1)

Die Muskelspindeln und ihre reflektorischen Verbindungen bilden offensichtlich ein Rückkoppelungssystem, das der Aufrechterhaltung einer bestimmten Muskellänge dient (Längen-stabilisierender Regelkreis, "servo-loop"). Der von den Sehnenorganen gesteuerte disynaptische Regelkreis dient dagegen der Aufrechterhaltung einer bestimmten Muskelspannung (Spannungsstabilisierender Regelkreis). Die rekurrente Eigenhemmung durch die Renshaw-Zellen bremst die Aktivität der α- Motoneurone und vermindert bzw. modifiziert die Effektivität aller auf sie zuströmenden Afferenzen.

Oszillationen in der Schleife des Muskeldehnungsreflexbogens - unter anderem bedingt durch das Phänomen der Spindelpause - wurden zuerst von Halliday u. Redfearn für den Physiologischen Tremor verantwortlich gemacht (servo loop tremor hypothesis) (59). Das Fehlen des Physiologischen Tremors bei Patienten mit schwerer Tabes dorsalis wurde auf eine Schädigung des afferenten Schenkels des Reflexbogens zurückgeführt und als Stütze für die servo loop-Hypothese angesehen (60). Für diese Auffassung spricht auch der Befund, daß nach Durchschneidung der hinteren Rückenmarkwurzel bei Katzen der Physiologische Tremor nicht mehr nachweisbar ist (89).

Eine andere Hypothese (recurrent inhibition-rebound tremor hypothesis) geht auf Granit zurück (53, 54). Granit beobachtete, daß nach Unterbrechung des afferenten Schenkels des Muskeldehnungsreflexbogens die von den Motoneuronen ausgehenden Aktionspotentiale nicht kontinuierlich, sondern in Form von Doppelsalven auftreten. Dieses Phänomen wurde auf eine verstärkte rekurrente Eigenhemmung durch die Renshaw-Zellen und eine nachfolgende überschießende Erregung der Motoneurone zurückgeführt. Ein derartiger Wechsel von Hemmung und überschießender Erregung könnte für den Physiologischen Tremor verantwortlich sein. Diese Hypothese wurde in jüngster Zeit durch Untersuchungen des Finger-Tremors am Menschen unterstützt (36).

Die Annahme einer rein auf spinaler Ebene bedingten Tremor-Genese wurde durch Einbeziehung der Tatsache erweitert, daß die Muskulatur auf zwei Wegen von zentral her beeinflußt werden kann: die α-Motoneurone werden bevorzugt durch das pyramidal-motorische System aktiviert, während die γ-Motoneurone hauptsächlich vom extrapyramidal-motorischen System gesteuert werden. Eine isolierte Aktivierung eines der beiden Systeme kann - direkt über die α-Motoneurone, oder indirekt über die γ-Schleife - zu einer Muskelverkürzung führen. Auf dem Wege

Muskelverkürzung - Spindelpause - Muskelerschlaffung - Spindelerregung - Muskelverkürzung - usw.

könnte ein Tremor entstehen. Diese Art des Tremors wird jedoch physiologischerweise dadurch klein gehalten, daß motorische Befehle in der Regel immer gleichzeitig an den α- und γ-Motoneuronen eintreffen. Hieraus wird deutlich, daß prinzipiell immer dann ein verstärkter Tremor auftreten sollte, wenn das Gleichgewicht der sog. α-γ-Koppelung gestört ist (21, 59, 60, 89, 97, 102).

Als besondere Möglichkeit der Tremor-Entstehung wird eine Verlängerung der Spindelpause über die normale Zeit von 90 bis 110 msec hinaus angesehen. So soll z. B. die Verlängerung der Spindelpause auf 200 msec, die man bei Multipler Sklerose beobachten kann, für den bei dieser Erkrankung auftretenden Intentionstremor verantwortlich sein (88).

Nach der Entdeckung des α-Rhythmus im EEG, der die gleiche Frequenz aufweist wie der Physiologische Tremor, wurde diskutiert, ob zwischen beiden eine kausale Beziehung bestehe (90). Lindqvist beobachtete jedoch, daß sich nach Erhöhung der Frequenz des α-Rhythmus durch Hyperventilation die Frequenz des Physiologischen Tremors nicht ändert (87). Marshall u. Walsh zufolge bleibt der Physiologische Tremor auch nach Abtrennung des Vorderhirns bestehen (97). Sie folgerten hieraus, daß der Physiologische Tremor nicht durch den α-Rhythmus des EEG bedingt sein könne.

Als Ursache des Physiologischen Tremors sind noch
a) eine eigenständige Rhythmizität spinaler oder supraspinaler Neuronengruppen,
b) die Besonderheit langer Regelkreise mit zentraler Koordinationsstelle, und
c) die mechanischen Resonanzeigenschaften der bewegten Körperteile diskutiert worden.

Die hierzu erhobenen Befunde reichen jedoch nicht aus, um die oben erwähnten servo-loop und recurrent inhibition-rebound Tremor-Hypothesen abzulösen (21, 102).

Insgesamt ergibt sich, daß die Ursache des Physiologischen Tremors bisher nicht vollständig aufgeklärt werden konnte. Die besondere Funktionsweise der spinalen Regelkreise (Muskeldehnungsreflex, inverser Muskeldehnungsreflex, rekurrente Eigenhemmung) sowie die sog. α-γ-Koppelung spielen bei der Entstehung des Physiologischen Tremors jedoch mit Sicherheit eine wichtige Rolle. Inwieweit supraspinale motorische Zentren an der Entstehung des Physiologischen Tremors beteiligt sind, ist noch ungeklärt.

2.4 PATHOLOGISCHE TREMOR-ARTEN

2.4.1 PARKINSON-TREMOR

Bei Parkinson'scher Erkrankung und bei symptomatischem Parkinsonismus beobachtet man einen typischen Ruhetremor. Der Tremor kann isoliert auftreten, ist jedoch meistens mit den beiden anderen Merkmalen der Erkrankung (Rigor und Akinese) vergesellschaftet. Es handelt sich um einen charakteristischen Antagonisten-Tremor mit einer Frequenz von 4 bis 8 Hz, der an den betroffenen Körperteilen nur eine geringe Tendenz der Synchronisation aufweist (29). Rhythmische Aufeinanderfolge von Flexion und Extension, Abduktion und Adduktion oder Pronation und Supination (Pillen-drehen, Geld-zählen) wird beobachtet. Der Tremor tritt gewöhnlich in regelmäßiger, grobschlägiger Form auf. Er ist meist nur in Ruhe zu beobachten und verschwindet bei Muskelanspannung im Rahmen der Halte- und Willkürmotorik, während des Schlafes und unter Anästhesie. Bei emotionaler Belastung (Erwartung, Angst, psychische Anspannung) verstärkt sich der Tremor.

Gelegentlich findet man zusammen mit einem Ruhetremor, oder auch isoliert, bei Parkinson-Patienten einen Haltungstremor mit der Frequenz von 7 bis 12 Hz (15). Dieser Tremor wird als eine

Verstärkung des Physiologischen Tremors angesehen, die nicht typisch für die Erkrankung ist (83). In diesen Fällen ist jedoch immer an einen Essentiellen Tremor zu denken.

Am stärksten und am frühesten werden in der Regel die distalen Abschnitte der oberen Extremitäten (Hände, Finger) vom Tremor befallen. Der Tremor beginnt meist beidseitig, kann jedoch zu Beginn der Erkrankung auch nur einseitig auftreten (Hemi-Parkinson) und erst nach Monaten oder Jahren die andere Seite ergreifen. Häufig ist auch die Zunge gefallen, weniger oft der Kopf, die Augenlider, Lippen und der Kehlkopf. Ein Tremor der Beine wird nur bei vollständiger Erschlaffung der unteren Extremität, nicht dagegen bei normalem Gehen, Stehen oder Sitzen beobachtet.

Ein Parkinson-Tremor kann bei allen Formen des Parkinsonismus auftreten (idiopathischer, postencephalitischer, Psychopharmaka-bedingter, toxischer, vaskulärer, traumatischer und Tumor-bedingter Parkinsonismus).

Pathologisch-anatomisch findet man eine Verminderung der Zelldichte im Bereich der Stammganglien, die jedoch ganz unterschiedlich ausgeprägt sein kann (vor allem in der Substantia nigra, aber auch im Nucleus caudatus, im Putamen und Pallidum).

In Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus des Parkinson-Tremors wurden im wesentlichen zwei Wege beschritten: Mit neurochirurgischen Methoden versuchte man zunächst, durch lokalisierte Läsionen den menschlichen Tremor zum Verschwinden zu bringen oder beim Versuchstier einen Tremor zu induzieren. Eine Subthalamotomie kann den Tremor zwar beseitigen (26, 63), es war jedoch nicht möglich, durch lokalisierte Läsionen von Kerngebieten oder Leitungsbahnen einen typischen Parkinson-Tremor experimentell zu erzeugen.

Biochemische Untersuchungen brachten einen entscheidenden Fortschritt im Verständnis der Parkinson'schen Erkrankung: Im Striatum greifen zwei antagonistisch wirkende Neuronensysteme an, nämlich ein von der Substantia nigra ausgehendes dopaminerges System und ein vom Nucleus caudatus herrührendes cholinerges System. Bei allen Parkinson-Syndromen liegt ein Dopamin-Mangel im Bereich der Substantia nigra und an den Rezeptoren im Striatum vor. Dadurch kommt es zu einem funktionellen Überwiegen der cholinergen Mechanismen (9, 35). Der Grund für den Dopamin-Mangel ist entweder eine unzureichende Dopamin-Synthese beim Parkinson-Syndrom mit anatomischen Läsionen in der Substantia nigra, oder eine medikamentös bedingte Hemmung der Bildung bzw. Wirkung von Dopamin durch Psychopharmaka (Reserpin, Phenothiazine, Butyrophenone).

Nach Erbslöh liegt der Schwerpunkt der Pathophysiologie des Tremors in der Entzügelung striopallidärer Aktivitäten, die in den ventrolatera-

len Kernen des Thalamus nach somatotopischer Gliederung synchronisiert und zur motorischen Rinde geleitet werden (37). Poeck zufolge führen die so ausgelösten pyramidalen Efferenzen zusammen mit fördernden Efferenzen aus dem Pallidum zu einer abnormen Synchronisation des spinalen Schaltzellenapparates. Hierdurch würde auf spinaler Ebene eine "archaische" rhythmische Bewegungsform enthemmt, die normalerweise während der Phylogenese durch Impulse aus dem Striatum und der Substantia nigra unterdrückt werden (114).

Durch eine Therapie mit Anticholinergica bzw. mit Medikamenten, die dem Dopamin-Mangel entgegenwirken (wie z. B. L-Dopa) läßt sich das gestörte Gleichgewicht zwischen cholinergen und dopaminergen Mechanismen wieder normalisieren. Hierdurch werden die Akinese, der Rigor und auch die psychischen Symptome der Erkrankung z. T. wirkungsvoll gebessert. Hinsichtlich des Tremors ist diese medikamentöse Therapie häufig ohne Erfolg, so daß bei vorwiegendem Tremor auch heute noch eine operative stereotaktische Therapie in Form der Subthalamotomie induziert sein kann (1, 4, 5, 12, 27, 28, 37, 43, 47, 48, 68, 114, 131, 132).

2.4.2 HALTUNGSTREMOR

In diesem Kapitel werden die Tremor-Arten besprochen, die als Varianten des Physiologischen Tremors angesehen werden. Auch der Essentielle Tremor und der Lithium-induzierte Tremor werden beschrieben (vgl. Tab. 2, S. 12).

2.4.2.1 Varianten des Physiologischen Tremors

Diese Tremor-Arten zeigen eine gleiche Frequenz wie der Physiologische Tremor (6 bis 12 Hz), jedoch eine größere Amplitude. Ihnen ist gemeinsam, daß sie mit einem gesteigerten Sympathikotonus bzw. erhöhten Adrenalin-Konzentrationen im Plasma oder mit einer erhöhten Empfindlichkeit der Rezeptoren für Adrenalin einhergehen.

2.4.2.1.1 Adrenalin-induzierter Tremor [+)]

Barcroft und Mitarbeiter beobachteten als erste, daß intra-

+) Es ist ungeklärt, ob Adrenalin einen Tremor induziert, oder den präexistenten Physiologischen Tremor verstärkt. Dementsprechend sind die Ausdrücke "Adrenalin-induziert" oder "Adrenalin-bedingt" und "Verstärkung des Physiologischen Tremors durch Adrenalin" als sinngemäß gleichbedeutend zu betrachten.

venöse Adrenalin-Gabe einen Tremor auslösen bzw. einen bestehenden Parkinson-Tremor verstärken kann (6). Auch intraarterielle Adrenalin-Applikation kann einen Tremor induzieren, wobei mit steigender Adrenalin-Konzentration der Tremor zunächst stärker wird und dann wieder verschwindet (25, 42, 92, 145). Noradrenalin ist dagegen unwirksam (6, 25). Der durch Adrenalin induzierte Tremor kann durch ß-Rezeptoren-Blocker gehemmt werden (vgl. Diskussion).

2.4.2.1.2 Tremor bei Hyperthyreose und Thyreotoxikose

Der bei Schilddrüsen-Überfunktion auftretende feinschlägige Tremor wird mit einer Zunahme des Sympathikotonus in Zusammenhang gebracht. Das gleiche gilt für die bei Hyperthyreose eintretende Verkürzung der Reflexzeit des Muskeldehnungsreflexes. Der Tremor und die verkürzte Reflexzeit können durch ß-Rezeptoren-Blocker reduziert bzw. normalisiert werden (58, 94, 135).

2.4.2.1.3 Tremor bei Angstzuständen

Der Tremor, der bei Angstzuständen beobachtet werden kann, ähnelt dem Tremor bei Schilddrüsen-Überfunktion und wird ebenso wie dieser auf eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark zurückgeführt. ß-Rezeptoren-Blocker können auch diesen Tremor vermindern (16, 17, 55, 56, 72, 94, 95, 136, 137, 141).

2.4.2.1.4 Tremor bei Erschöpfung

Der bei Schlafentzug oder erschöpfender Muskeltätigkeit auftretende Tremor hat die gleiche Frequenz wie der Physiologische Tremor. Der Erschöpfungstremor wird auf die Zunahme der Adrenalin-Konzentration im Blut zurückgeführt, die auf das zehnfache des Normalwertes oder höher ansteigen kann (94, 102).

2.4.2.1.5 Tremor bei Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hypoglykämie

Der bei einigen Patienten mit Bluthochdruck auftretende Tremor wird ebenfalls mit erhöhten Adrenalin-Konzentrationen im Blut in Zusammenhang gebracht (30). Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus, die unter entsprechender Therapie stehen, beobachtet man gelegentlich einen Tremor. Dieser wird durch Therapie-bedingte Hypoglykämien erklärt, bei

denen es kompensatorisch zu einem Anstieg der Konzentration von Adrenalin im Blut kommt, durch dessen glykogenolytische Wirkung der Blutzuckerspiegel wieder ansteigt. In ähnlicher Weise wird der Tremor, der bei anderen Hypoglykämie-Formen auftreten kann, auf eine Erhöhung der Adrenalin-Konzentration im Blut zurückgeführt (30).

2.4.2.1.6 Haltungstremor bei symptomatischem Parkinsonismus

In seltenen Fällen wird auch bei Parkinsonismus ein Haltungstremor beobachtet (15, 38). Ob diese Ausnahme von der Regel mit erhöhten Adrenalin-Konzentrationen im Blut oder einer gesteigerten Empfindlichkeit der Rezeptoren für Adrenalin einhergeht, ist bisher nicht untersucht worden.

2.4.2.2 Tremor-Arten, die vermutlich keine Beziehung zum Physiologischen Tremor haben

In diese Untergruppe werden der Essentielle Tremor, der Lithium-induzierte Tremor und der Tremor bei Alkoholismus bzw. bei Alkoholentzug eingereiht (vgl. Tab. 2, S. 12). Hier sollen jedoch nur die beiden erstgenannten Tremor-Arten beschrieben werden.

2.4.2.2.1 Benigner Essentieller Tremor

(= Essentieller Tremor = Familiärer Tremor = Hereditärer Tremor; Sporadischer Tremor, Seniler Tremor)

Der Benigne Essentielle Tremor zeigt eine sehr langsame Progredienz. Er wird gutartig genannt, da er nicht lebensverkürzend wirkt und die erkrankten Personen in der Regel nicht schwerwiegend beeinträchtigt. Zu einer Manifestation der nicht seltenen Erkrankung kommt es häufig schon in der Kindheit, oder der Tremor entwickelt sich erst im sechsten Lebensjahrzehnt oder später; dann spricht man von einem Senilen Tremor. Die Erkrankung beginnt selten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr.

Der Essentielle Tremor ist ein meist feinschlägiger Haltungstremor; er kann sich jedoch bis zu einem grobschlägigen Tremor verstärken. Der Tremor befällt hauptsächlich die Hände. Auch der Kopf, die Augenlider, die Zungen- und Gesichtsmuskulatur, der Unterkiefer, der Larynx und die unteren Extremitäten können betroffen sein. Der Frequenzbereich des Essentiellen Tremors liegt bei 6 bis 10 Hz (32, 100).

Der Essentielle und der Physiologische Tremor zeigen die gleiche Altersabhängigkeit der Frequenz (Anstieg bis zur Pubertät, dann Konstanz und schließlich Abnahme der Frequenz im Senium). Aus diesem Grund wird der Essentielle Tremor von Marshall als eine Verstärkung des Physiologischen Tremors angesehen (99). Fahn dagegen meint, daß der Essentielle Tremor wahrscheinlich nicht mit dem Physiologischen Tremor in Beziehung stehe, da neben dem typischen Haltungstremor zusätzlich noch ein Intentionstremor und in seltenen schweren Fällen auch ein Ruhetremor auftreten könne (38).

Adrenalin-Injektionen, emotionelle Faktoren wie Angst und Stress sowie Durchführung feinmotorischer Aufgaben verstärken den Tremor. Typisch für die Erkrankung ist, daß Alkoholgenuß kurzfristig eine Abschwächung des Tremors bewirkt (128); hierdurch sei schon mancher Patient mit Essentiellem Tremor zum Alkoholiker geworden (102, 128).

Ausführliche Beschreibungen des Essentiellen Tremors finden sich bei M. Critchley (32), Marshall (100, 102), E. Critchley (30) und bei Sutherland et al. (128).

Der Essentielle Tremor kommt in der Regel als monosymptomatische neurologische Störung vor, die sporadisch oder familiär (= hereditär) auftreten kann (33, 70). Zusätzlich neurologische Störungen, die an einen schwachen Parkinsonismus erinnern, sind vereinzelt beobachtet worden; es ist jedoch nicht klar, ob derartige Symptome durch die Grunderkrankung bedingt sein können oder ob die Diagnose eines Essentiellen Tremors in diesen Fällen unzutreffend gewesen ist (10, 14, 32, 86).

Eine scharfe Trennung des sporadisch und familiär auftretenden Tremors erscheint auf Grund der sehr großen Ähnlichkeit der Krankheitsbilder heute nicht mehr gerechtfertigt. Der Familiäre Tremor wird autosomal dominant vererbt (33, 86). Die sporadisch auftretende Form könnte auf einer hereditären Anlage mit geringer Penetranz beruhen (30). Es wurde auch mitgeteilt, daß der Essentielle Tremor gehäuft bei Überzähligkeit von Geschlechtschromosomen (insbesondere der X-Chromosomen) zu beobachten sei (7).

Die neueste Untersuchung über pathologisch-anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem beim Essentiellen Tremor stammt von Herskovits u. Blackwood aus dem Jahre 1969 (65). Diese Autoren vergleichen die früher an ins-

gesamt vier Patienten erhobenen Befunde (62, 108, 109) mit den Ergebnissen an einem eigenen fünften Fall. Bei allen Patienten handelte es sich um einen klinisch gesicherten monosymptomatischen Essentiellen Tremor. Die histologischen Untersuchungen des Gehirns ergaben jeweils einen leichten Zellschwund im Bereich der Stammganglien (Striatum, Putamen, Pallidum, Nucleus caudatus) sowie geringfügige Verluste an Purkinje-Zellen. Ähnliche Veränderungen werden jedoch regelmäßig auch bei Tremor-freien Patienten gleichen Alters mit leichter cerebraler Arteriosklerose beobachtet. Herskovits u. Blackwood kamen daher zu dem Schluß, daß bisher keine strukturellen Veränderungen gefunden wurden, die für das klinische Bild verantwortlich gemacht werden können.

Der Essentielle Tremor wird häufig nicht diagnostiziert. Als Fehldiagnosen werden gestellt:

1) Parkinson'sche Erkrankung. Hierbei wird nicht berücksichtigt, daß Parkinson-Patienten mit monosymptomatischem Tremor einen Ruhetremor zeigen, während beim Essentiellen Tremor ein typischer Haltungstremor zu beobachten ist. In 5 bis 10 % klinisch gesicherter Fälle von Essentiellem Tremor wurde zuvor die Fehldiagnose Parkinson-Tremor gestellt (30). Umgekehrt wurde bei ca. 5 % der Patienten mit der primären Diagnose Essentieller Tremor die richtige Diagnose eines Parkinson-Tremors zunächst nicht erkannt (30, 67).
2) Cerebellarer Tremor.
3) Intentionstremor bei Multipler Sklerose.

Therapie-Versuche mit Anticholinergika, Phenothiazinen, L-Dopa, Mephenesin, Meprobamat oder Diazepam waren nicht befriedigend. Schwere Formen des Essentiellen Tremors versuchte man durch stereotaktische Eingriffe im Thalamus zu beeinflussen (11). Auch der Alkohol stellt kein geeignetes Therapeutikum dar. Eine wirksame und allgemein anwendbare Therapie des Essentiellen Tremors gibt es trotz vieler Bemühungen nicht.

2.4.2.2.2 Lithium-induzierter Tremor

Bei affektiven Erkrankungen werden Lithium-Salze zur Therapie bzw. Prophylaxe eingesetzt. Hierzu gehören das Manisch-depressive Kranksein, die Manie, die endogene Depression und bestimmte schizoaffektive Psychosen. Während der Einstellung auf eine Lithium-Therapie, aber auch unter einer prophylaktischen Langzeitbehandlung mit Lithium,

kann außer Nebenwirkungen wie Polyurie, Polydipsie, gastrointestinalen Störungen, Gewichtsabnahme und Struma auch ein Tremor auftreten.

Der Lithium-induzierte Tremor ist in erster Linie ein Haltungstremor, gelegentlich ist jedoch auch ein Ruhetremor zu beobachten (138). Der Tremor ist meist feinschlägig und befällt fast ausschließlich die Hände. Das Auftreten eines Tremors des Unterkiefers und eine Verstärkung des Tremors zu einer grobschlägigen Form werden als Anzeichen für eine drohende Lithium-Intoxikation gewertet (120, 125, 127). In seltenen Fällen können auch die Augenlider betroffen sein (82).

Der Lithium-induzierte Tremor ähnelt dem Essentiellen Tremor. Die Patienten werden durch den Tremor im allgemeinen nicht sehr stark beeinträchtigt, gelegentlich kann er aber beruflich oder sozial so störend sein, daß ein Abbruch der Lithium-Therapie in Betracht zu ziehen ist (44). Ebenso wie der Essentielle Tremor nimmt auch der Lithium-induzierte Tremor bei Müdigkeit und emotionaler Anspannung an Amplitude zu.

Der Tremor tritt zu Beginn einer Lithium-Therapie bei 50 bis 80 % aller Patienten auf (121, 139). Meist verringert sich der Tremor während der Lithium-Behandlung und nach ein- bis zweijähriger Dauertherapie ist er nur noch bei weniger als 10 % der Patienten zu beobachten (121).

Der Entstehungsmechanismus des Lithium-induzierten Tremors ist bis heute nicht geklärt. Eine wirksame Therapie dieser Nebenwirkung einer Lithium-Behandlung ist bisher nicht beschrieben worden.

3 ZUR PHARMAKOLOGIE DER ß-REZEPTOREN-BLOCKER

In diesem Kapitel werden zunächst die Effekte einer Stimulation der ß-Rezeptoren dargestellt und in das heutige Konzept der α- und ß-Rezeptoren der Erfolgsorgane des sympathischen Nervensystems eingeordnet. Dann werden die Wirkungen der ß-Rezeptoren-Blocker beschrieben.

Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Gabe sympathomimetisch aktiver Pharmaka zeigen eine große Zahl unterschiedlicher Effekte, die in fünf Hauptgruppen eingeteilt werden können (45, 50):

1) Peripher erregende (= konstriktorische) Wirkung auf bestimmte glatte Muskeln (der Blutgefäße der Haut, der Speicheldrüsen, des M. dilatator pupillae, bei hohen Dosierungen auch der Blutgefäße der Skelettmuskulatur)

2) Peripher hemmende (= dilatatorische) Wirkung auf bestimmte glatte Muskeln (des Bronchialtraktes und des Darmes, bei niedrigen Dosierungen auch der Gefäße der Skelettmuskulatur)

3) Erregende Wirkung am Herzen (positiv inotrop, chronotrop, dromotrop und bathmotrop)

4) Metabolische Wirkungen (Glykogenolyse in Leber und Muskeln, Lipolyse mit Anstieg der Konzentrationen von Glukose und freien Fettsäuren im Plasma)

5) Erregende Wirkung am Zentralnervensystem (Atmungsstimulation, Erhöhung der Wachheit, Appetitminderung)

Sympathomimetika entfalten also sowohl erregende wie hemmende Wirkungen, wobei dosisabhängig die eine in die andere übergehen kann.

Diese Beobachtung wurde von Ahlquist mit dem Konzept erklärt, daß es im adrenergen System zwei verschiedene Rezeptor-Typen, die sog. α- und ß-Rezeptoren gebe. Ahlquist ging davon aus, daß Erregung der α-Rezeptoren eine Vasokonstriktion, Erregung der ß-Rezeptoren aber eine Vasodilatation, eine Erschlaffung der glatten Muskulatur von Darm und Bronchiolen, eine Stimulation des Herzens sowie metabolische Effekte verursache (2). Dementsprechend wären die α-Rezeptoren für die Wirkung der oben aufgeführten ersten Hauptgruppe, und ß-Rezeptoren für die in der zweiten, dritten und vierten Hauptgruppe zusammengefaßten Wirkungen verantwortlich (vgl. Abb. 2, S. 26).

Es gelang, Hemmstoffe zu entwickeln, die relativ spezifisch die Erre-

gung von α- bzw. von ß-adrenergen Rezeptoren zu blockieren vermögen. In Untersuchungen mit diesen Hemmstoffen ergaben sich Hinweise darauf, daß die ß-Rezeptoren verschiedener Organe nicht als ein einheitlicher Rezeptor-Typ angesehen werden können. Die ß-Rezeptoren wurden von Lands in $ß_1$- und $ß_2$-Rezeptoren unterteilt, wobei den $ß_1$-Rezeptoren die erregenden Wirkungen auf das Herz und die Stoffwechsel-Effekte (dritte und vierte Hauptgruppe), den $ß_2$-Rezeptoren die Hemmwirkungen auf glatte Muskeln zugeordnet wurden (zweite Hauptgruppe) (84, 85). Eine vereinfachte schematische Übersicht über die Wirkungen der adrenergen Rezeptoren gibt Abbildung 2.

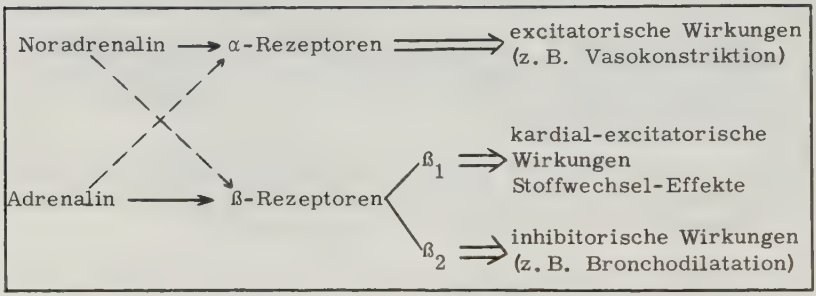

ABBILDUNG 2

Schema der Wirkungen der adrenergen Rezeptoren

Substanzen, welche die $ß_2$-Rezeptoren aktivieren, sollten entsprechend der Vorstellung von Lands spezifisch bronchodilatierend wirken ohne die Herzaktion zu beeinflussen. Als gelegentlich auftretender Nebeneffekt derartiger "Bronchodilatoren" wurde ein Muskeltremor beschrieben (20, 22, 84).

Mit den Begriffen "ß-Rezeptoren-Blocker" und "ß-Sympatholytika" beschreibt man Substanzen, die eine Erregung der ß-Rezeptoren durch Adrenalin bzw. Noradrenalin und insbesondere durch das als relativ spezifisch angesehene ß-Sympathomimetikum Isoproterenol zu hemmen vermögen. Alle ß-Rezeptoren-Blocker sind chemisch dem Isoproterenol eng verwandt und können daher als Derivate dieser Substanz angesehen werden (vgl. Abb. 3, S. 27).

Die ß-Rezeptor-blockierende Wirkung ist an das L-(-)-Isomer, also an die Konfiguration der aliphatischen Hydroxylgruppe, gebunden (vgl. Abb. 3, S. 27). Die D-(+)-Isomere der ß-antagoni-

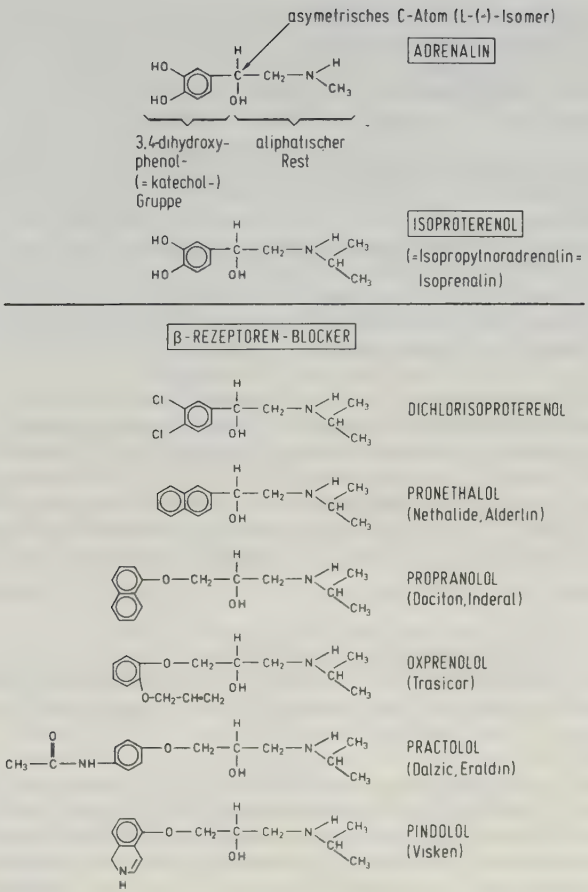

ABBILDUNG 3

Chemische Struktur von Adrenalin und des ß-Sympathomimetikums Isoproterenol sowie von ß-Rezeptoren-Blockern (ß-Sympatholytika), die in Untersuchungen zur Therapie pathologischer Tremor-Arten verwendet wurden

stisch wie auch ß-angonistisch wirkende Derivate beeinflußen die ß-Rezeptoren nur schwach. Sie entfalten jedoch die anderen Wirkungen in gleicher Stärke wie die L-(-)-Isomere (siehe unten). Diese Eigenschaft der D-(+)-Isomere wird häufig genutzt, um spezifische Wirkungen von unspezifischen abzutrennen.

Die Seitenkette der meisten ß-Rezeptoren-Blocker trägt an der N-Gruppe einen Isopropyl-Rest, der für eine Interaktion mit den ß-Rezeptoren notwendig zu sein scheint. Die Substituenten am aromatischen Ring bestimmen dagegen die agonistische bzw. blockierende Wirksamkeit und die Spezifität. Für eine ß-Rezeptor-stimulierende Aktivität ist die 3,4-dihydroxy- (= Katechol-) Substitution am Ring Voraussetzung. ß-Rezeptoren-Blocker haben diese Katechol-Gruppe nicht (vgl. Abb. 3, S. 27).

Mit dem Dichlorisoproterenol wurde 1958 der erste ß-Rezeptoren-Blocker entdeckt (115). Experimentelle Untersuchungen mit dieser Substanz brachten einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der ß-adrenergen Effekte. Therapeutisch wird Dichlorisoproterenol heute wegen seiner starken Nebenwirkungen nicht mehr verwendet. Diese bestehen in erster Linie in den positiv chronotropen und inotropen Effekten dieser Substanz, also in ihrer ß-sympathomimetischen Eigenaktivität.

Pronethalol, das 2.3-phenyl-Derivat des Isoproterenols, zeigte eine deutlich geringere sympathomimetische Eigenaktivität und konnte daher therapeutisch eingesetzt werden. Es wurde jedoch später wegen seiner karzinogenen Wirkung, die in Tierversuchen an Mäusen beobachtet wurde, nicht mehr verwendet (111).

Das am längsten im Handel befindliche Sympatholytikum ist das Propranolol, welches sich vom Pronethalol durch eine zusätzliche Oxymethylen-Gruppe in der Seitenkette unterscheidet (Abb. 3, S. 27) (13). Dieses Pharmakon ist etwa 10 mal wirksamer als Pronethalol (auf Gewichtsbasis) und zeigt praktisch keine sympathomimetische Eigenaktivität. Da Propranolol im Tierversuch keine karzinogene Wirkung zeigte, konnte es in der Klinik breite Anwendung finden.

Nach diesen ersten drei ß-Rezeptoren-Blockern wurde eine Anzahl weiterer ß-blockierender Substanzen gefunden und in ihren Eigenschaften beschrieben (z. B. Sotalol, Practolol, Oxprenolol, Butoxamin, Alprenolol, Pindolol, Kö 592, α-methyl-Dichlorisoproterenol). Propranolol wird jedoch nach wie vor als der Prototyp eines ß-Rezeptoren-Blockers betrachtet, während Practolol als das klassische Beispiel eines mehr kardio-selektiv wirkenden ß-Rezeptoren-Blockers angesehen wird (50).

Die verschiedenen ß-Rezeptoren-Blocker werden nach folgenden sechs Gesichtspunkten unterschieden:

1) Wirksamkeit (auf Gewichtsbasis, bezogen auf die Hemmung der Effekte von Isoproterenol)

Die ß-Rezeptor-blockierende Wirksamkeit nimmt in der Reihenfolge Pindolol, Kö 592, Propranolol, Oxprenolol, Alprenolol und Practolol ab.

2) Selektivität (Wirksamkeit auf Herz ($ß_1$) und glatte Muskulatur, insbesondere der Bronchien)

Eine angedeutete Selektivität fand sich bisher nur bei niedrigen Dosierungen. Zum Teil war eine scheinbare Selektivität durch den Applikationsweg der Pharmaka (z. B. als Aerosol) bedingt. Propranolol besitzt keine Spezifität gegenüber den postulierten $ß_1$- und $ß_2$-Rezeptoren. Practolol wird als relativ Herz-spezifischer $ß_1$-Rezeptor-Blocker angesehen.

3) ß-adrenerge Eigenaktivität (intrinsic sympathicomimetic activity)

Die ß-adrenerge Eigenaktivität nimmt in der Reihenfolge Dichlorisoproterenol, Oxprenolol, Practolol, Propranolol und Sotalol ab.

4) unspezifische Wirksamkeit (Membran-stabilisierende, lokal-anästhetische oder Chinidin-artige Wirksamkeit)

Die sog. "unspezifischen" Effekte spielen bei hohen Dosierungen, wie sie besonders in tierexperimentellen Untersuchungen angewendet werden, eine wichtige Rolle. Es wird angenommen, daß die unspezifischen Effekte bei den üblichen therapeutischen Dosierungen keine bzw. nur eine untergeordnete Bedeutung haben. Die lokalanästhetische Wirkung von Pronethalol und Propranolol entspricht derjenigen des Lidocains. Oxprenolol ist in dieser Hinsicht nur halb so wirksam, während Sotalol und Practolol nur schwach lokalanästhetisch wirken. Die Chinidin-artige, generell kardio-depressive Wirkung der ß-Rezeptoren-Blocker ist für Todesfälle nach Überdosierung verantwortlich gemacht worden.

5) Durchgängigkeit an der Blut-Hirn-Schranke

Die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für ß-Rezeptoren-Blocker (Propranolol: gut permeabel; Practolol: schlecht permeabel) wird immer wieder als Kriterium zur Entscheidung der Frage herangezogen, ob ß-Rezeptoren-Blocker zentral oder peripher wirken. Hierbei wird jedoch meistens nicht berücksichtigt, daß Metaboliten der ß-Rezeptoren-Blocker u. U. ganz andere Permeabilitätseigenschaften haben können und daher Aussagen nur mit Einschränkungen möglich sind.

6) Metabolische Wirksamkeit

Die glykogenolytische und lipolytische Wirkung der ß-Sympathomimetika wird möglicherweise durch eine membranständige Adenylzyklase bzw. durch Veränderungen der Konzentration von zyklischem Adenosin-3' 5' -Monophosphat (cAMP) vermittelt. ß-Rezeptoren-Blocker, die metabolische Effekte hemmen, sollen ebenfalls über das Adenylzyklase-System wirken (66, 130). In neuerer Zeit ist vielfältig diskutiert worden, ob die meisten, wenn nicht gar alle Effekte der ß-Sympathomimetika und ß-Rezeptoren-Blocker über das Adenylzyklase-System vermittelt werden. Jedoch wurden gelegentlich Dissoziationen zwischen ß-adrenergen Effekten und der Konzentration von cAMP beobachtet (66, 130). Es ist auch ungeklärt, welche Rolle das zyklische Guanosin-3', 5'-Monophsophat (cGMP) spielt, dessen Konzentration sich häufig gegenläufig zu der des cAMP verändert (61).

Die wichtigsten Wirkungen der ß-Rezeptoren-Blocker lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1) am Herzen ($ß_1$-blockierende Wirkung)

Verminderung der Frequenz des normalen Sinusrhythmus
Verlangsamung der atrio-ventrikulären Überleitung
Abnahme der Kontraktionskraft und des Herzminutenvolumens.

Diese Effekte sind besonders ausgeprägt bei erhöhtem Sympathikotonus.

2) an der Bronchialmuskulatur ($ß_2$-blockierende Wirkung)

Konstriktion der glatten Muskulatur des Bronchialbaumes mit Zunahme des Atemwiderstandes.

3) an anderen Organen

Eine Katecholamin-induzierte Uterus-Relaxation kann u. U. durch ß-Rezeptoren-Blocker gehemmt werden. Der Gefäßtonus wird kaum beeinflußt. Propranolol verhindert den Adrenalin-bedingten Abfall der eosinophilen Granulocyten im Blut. Effekte von ß-Rezeptoren-Blockern auf die neuromuskuläre Erregungsübertragung wurden beschrieben (144). Die metabolischen ß-adrenergen Effekte werden gehemmt.

Nebenwirkungen

Häufig sind zu Beginn einer Behandlung mit ß-Rezeptoren-Blockern Nebenwirkungen zu beobachten, die bei Fortdauer der Therapie nach kurzer Zeit wieder verschwinden oder deutlich schwächer werden. Es handelt sich um Nebenwirkungen, die möglicherweise einen zentralen Ursprung haben, um gastro-intestinale Symptome und um allergische Reaktionen. Sie äußern sich in

Benommenheit
Müdigkeit
Schlaflosigkeit
Halluzinationen
Euphorie
Depression

Übelkeit
Erbrechen
Diarrhoe
Obstipation

Fieber
Thrombopenische Purpura

Bei Überdosierungen von ß-Rezeptoren-Blockern kann es infolge verstärkter Hemmung der ß-Rezeptoren des Herzens, der Bronchiolen und der Glykogenolyse zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen:

Herzinsuffizienz
Hypotension
Bradykardie
Atrio-ventrikulärer Block
Bronchiolen-Konstriktion
Hypoglykämie (insbesondere bei mit Antidiabetika behandelten Patienten mit Diabetes mellitus)

Kontraindikationen

Aus der obigen Aufführung der Nebenwirkungen ergibt sich die Begründung für folgende relative und absolute Kontraindikationen:

Atrioventrikulärer Block II. und III. Grades
Ausgeprägte Bradykardie
Nicht kompensierte Herzinsuffizienz
Kardiogener Schock

Asthma bronchiale und andere obstruktive Lungenerkrankungen
Cor pulmonale
Metabolische Acidose
Coma hepaticum
Allergische Diathesen (Rhinitis, Glottisödem)
Arzneimittelüberempfindlichkeit (Sulfonamide)
Hypokaliämie
Niereninsuffizienz
Gravidität

Bei einer Behandlung mit ß-Rezeptoren-Blockern ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten, die folgende Pharmaka erhalten:

Insulin oder orale Antidiabetika
Antiadrenergika (z. B. Reserpin, Guanethidin, α-Methyl-Dopa)
Monoaminooxydase-Hemmer.

Indikationen

Therapeutische Anwendung finden ß-Rezeptoren-Blocker vor allem in der Inneren Medizin bei der Behandlung von

Angina pectoris
Tachykardialen Arrhythmien
Funktionellen kardio-vaskulären Syndromen
Hyperthrophen subvalvulären Aortenstenosen
Hypertonien

Anwendung finden ß-Rezeptoren-Blocker auch als unterstützende Therapie bei der Behandlung der Thyreotoxikose.

Neuerdings werden ß-Rezeptoren-Blocker zunehmend auch bei psychiatrischen Indikationen eingesetzt (16, 17, 55, 56, 72, 104, 136, 137, 141). Hierzu zählen

Angstzustände
Stress
Alkoholentzugssyndrom
Psychosen unterschiedlicher Genese.

Als eine weitere Indikation wird gelegentlich auch der Tremor bei

verschiedenen Erkrankungen angesehen. Wie bereits erwähnt, können ß-Rezeptoren-Blocker den Tremor bei Angstzuständen und bei Hyperthyreose vermindern.

In den folgenden Kapiteln dieser Arbeit sollen die bisherigen Erfahrungen mit ß-Rezeptoren-Blockern bei der Therapie des Parkinson-Tremors, des Essentiellen Tremors und des Lithium-induzierten Tremors ausgewertet werden.

4 LITERATUR-ÜBERSICHT UND AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON ß-REZEPTOREN-BLOCKERN AUF DEN PARKINSON-TREMOR, DEN ESSENTIELLEN TREMOR UND DEN LITHIUM-INDUZIERTEN TREMOR

Im Anhang sind die Ergebnisse der bisher durchgeführten Untersuchungen zur Wirkung von ß-Rezeptoren-Blockern auf den Parkinson-Tremor, den Essentiellen Tremor und den Lithium-induzierten Tremor tabellarisch zusammengestellt (Tab. 3, 4 und 5). In den Tabellen sind die Autoren, die Patientenzahl, Diagnose, Therapie-Form und -Dauer, das methodische Vorgehen, die Resultate der Untersuchungen und die Schlußfolgerungen der Autoren in jeweils getrennten Rubriken angegeben. Bei den Schlußfolgerungen sind im wesentlichen nur die klinisch wichtigen Aspekte aufgeführt. Die Überlegungen der Autoren zum Wirkungsmechanismus kehren in den meisten Arbeiten in ähnlicher Form wieder. Sie wurden daher in die tabellarischen Aufstellungen nicht mit aufgenommen, sondern sollen in der Diskussion zusammenhängend dargestellt werden.

Tabelle 3 umfaßt 10 Arbeiten über den Parkinson-Tremor (s. 52),
Tabelle 4 14 Arbeiten über den Essentiellen Tremor (S. 53) und
Tabelle 5 8 Arbeiten über den Lithium-induzierten Tremor (s. 54).

Bei der Literatursuche wurden der Index Medicus, der Science Citation Index, Current Contents (Life Sciences) und die Literaturnachweise in den verschiedenen Arbeiten benutzt. Alle bis zum Juni 1976 aus diesen Quellen ermittelten Arbeiten sind berücksichtigt.

In Tabelle 6 ist die Gesamtzahl der untersuchten Patienten sowie die mittlere in einer Publikation erfaßte Patientenzahl aufgeschlüsselt nach den drei Tremor-Arten wiedergegeben. Aus der Tabelle wird deutlich, daß der Effekt von ß-Rezeptoren-Blockern auf den Essentiellen Tremor und den Parkinson-Tremor an jeweils ca. 200 Patienten untersucht wurde, während ihre Wirkung auf den Lithium-induzierten Tremor nur an der relativ kleinen Zahl von insgesamt 78 Patienten geprüft wurde. Nur bei zwei bzw. einer der Untersuchungen über den Parkinson-Tremor und den Essentiellen Tremor wurde eine Patienten-Zahl von 30 erreicht oder überschritten; die höchste Patientenzahl in Untersuchungen über den Lithium-induzierten Tremor betrug 20.

TABELLE 6

Zahl der in der Literatur-Übersicht (Tab. 3 bis 5) erfaßten Publikationen und Patienten

	Zahl der Publikationen	Gesamtzahl der erfaßten Patienten	Mittlere Zahl der in einer Arbeit erfaßten Patienten	Minimale und Maximale Zahl der in einer Arbeit erfaßten Patienten
Parkinson-Tremor +)	13	191	15	2 - 36
Essentieller Tremor	14	205	15	4 - 33
Lithium-induzierter Tremor ++)	8	78	10	1 - 20

+) Drei der unter dem Stichwort Essentieller Tremor abgehandelten Publikationen umfassen auch Untersuchungen über den Parkinson-Tremor (s. Tab. 4)

++) Für die Arbeit von Kirk et al. (76) wurde eine Patientenzahl von 10 angenommen

Die Beurteilung der Behandlungsergebnisse durch die Autoren ist in Tabelle 7, entsprechend der Skala günstig - fraglich - wirkungslos dargestellt. In Klammern ist die jeweilige Anzahl der Untersuchungen angegeben, bei denen das Verfahren des einfachen gekreuzten Blindversuches bzw. des gekreuzten Doppelblindversuches angewendet wurde. Bei den übrigen Untersuchungen handelt es sich um offene klinische Studien bzw. um therapeutische Beobachtungen.

Diese Art der Auswertung berücksichtigt zwar nicht die jeweilige Patienten-Zahl, die Art der Ermittlung des Therapie-Erfolges und die Dosierung; sie läßt jedoch bereits das wesentliche Ergebnis erkennen. Zunächst sei die Gesamtzahl der jeweiligen Beurteilungen betrachtet (Werte ohne Klammern in Tab. 7):
Beim Parkinson-Tremor finden sich in 5 von 13 Untersuchungen, d.h. in ca. 40 % günstige Beurteilungen. Die Hälfte der Arbeiten über den Essentiellen Tremor bewertet das Ergebnis einer Behandlung mit ß-Rezeptoren-Blockern als günstig. Beim Lithium-induzierten Tremor berichtet die überwiegende Anzahl der Autoren von einem günstigen Behandlungserfolg.

TABELLE 7

Beurteilung des klinischen Wertes einer Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern (im wesentlichen Propranolol) durch die Untersucher.
Die in Klammern gesetzten Werte geben die Anzahl der Untersuchungen an, bei denen das Verfahren des einfachen gekreuzten Blindversuches bzw. des gekreuzten Doppelblind-Versuches angewendet wurde.

	Zahl der Publikationen		BEURTEILUNG günstig		fraglich		wirkungslos	
Parkinson-Tremor	13	(7)	5	(2)	3	(2)	5	(3)
Essentieller Tremor	14	(9)	7	(3)	2	(2)	5	(4)
Lithium-induzierter Tremor	8	(2)	6	(1)	0		2	(1)

Ein z.T. vollständig anderes Bild ergibt sich, wenn man nur die Untersuchungen berücksichtigt, bei denen das Verfahren des gekreuzten Blind-Versuches angewendet wurde (Werte in Klammern in Tab. 7):
Beim Essentiellen Tremor fand nur 1/3 der Untersucher ein günstiges Ergebnis. Für den Parkinson-Tremor und den Lithium-induzierten Tremor wurden nur zwei bzw. eine günstige Gesamtbeurteilung abgegeben. Hinzuweisen ist darauf, daß beim Lithium-induzierten Tremor bisher nur in zwei Untersuchungen ein gekreuzter Blindversuch vorgenommen wurde, und zwar einmal mit positivem (77) und einmal mit negativem Ergebnis (75).

Somit ergibt sich, daß der Erfolg einer Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern bei allen drei Tremor-Arten, insbesondere aber beim Lithium-induzierten Tremor, in offenen Studien wesentlich günstiger beurteilt wurde als in gekreuzten Blindversuchen.

Da Ergebnisse von gekreuzten Blindversuchen aussagekräftiger sind als Resultate von offenen Studien, sind die Ergebnisse der gekreuzten Blindversuche in Tabelle 8 gesondert zusammengefaßt. Bei 68 von insgesamt 155 Patienten (44 %) mit Essentiellem Tremor wurde ein günstiges Behandlungsergebnis gefunden, jedoch nur bei 5 der 90 Patienten (6 %) mit Parkinson-Tremor. Anzumerken ist, daß die positiven Ergebnisse bei Parkinson-Tremor in einer Untersuchung ermittelt wurden,

TABELLE 8

Wirkung einer Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern (im wesentlichen Propranolol) bei Ermittlung des Behandlungsergebnisses im gekreuzten Blindversuch

	Zahl der gekreuzten Blind-Versuche	Gesamtzahl der Patienten	BEHANDLUNGSERGEBNIS günstig	fraglich	wirkungslos
Parkinson-Tremor	7	90	5 Pat. (6 %)	20 Pat. (22 %)	65 Pat. (68 %)
Essentieller Tremor	9	155	68 Pat. (44 %)	33 Pat. (21 %)	54 Pat. (35 %)
Lithium-induzierter Tremor	2	25	5 Pat. (20 %)	3 Pat. (12 %)	17 Pat. (68 %)

in der ß-Rezeptoren-Blocker den Essentiellen Tremor nicht meßbar beeinflußten (46). In zwei weiteren Untersuchungen, die gleichzeitig an Patienten mit Parkinson-Tremor und an Patienten mit Essentiellem Tremor vorgenommen wurden, ergaben sich dagegen nur beim Essentiellen Tremor günstige Resultate, nicht aber bei Patienten mit Parkinson-Tremor (113, 123).

Beim Lithium-induzierten Tremor wurde für 5 von insgesamt 25 Patienten (20 %) ein günstiger Behandlungserfolg angegeben. Bei der Beurteilung dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, daß die Zahl von 25 in Blindversuchen untersuchten Patienten nicht ausreichend ist um eine endgültige Schlußfolgerung zu ziehen. Außerdem ist darauf hinzuweisen, daß die 5 günstigen und die 3 fraglich positiven Resultate von einer Autorengruppe mitgeteilt wurden (77, 78), die bereits vorher in offenen Untersuchungen von sehr günstigen Resultaten bei der Dauertherapie des Lithium-induzierten Tremors mit ß-Rezeptoren-Blockern berichtet hatte (76). In der zweiten Blindstudie wurde der Einfluß einer Einzeldosis von ß-Rezeptoren-Blockern 90 min. nach Tabletten-Einnahme untersucht (75). Bei der Mehrzahl der 15 Patienten wurde eine Verstärkung des Tremors beobachtet (!). Das negative Ergebnis dieser Untersuchung steht in Gegensatz zu allen anderen Studien, in denen meist der Erfolg einer Dauertherapie mit ß-Rezeptoren-Blockern geprüft und häufig darauf hingewiesen wurde, daß die ß-Rezeptoren-Blokker akut wirksam seien und daher, bei Bedarf eingenommen, wirksam den Tremor verminderten. In den offenen Untersuchungen wurde jedoch regelmäßig auf eine Inkonstanz und zeitliche Begrenzung des günstigen Therapie-Resultates hingewiesen.

5 DISKUSSION

5.1. ZUR WIRKSAMKEIT EINER TREMOR-THERAPIE MIT ß-REZEPTOREN-BLOCKERN

In einer Diskussionsbemerkung zu einem Vortrag von Winkler u. Young über die Behandlung des Essentiellen Tremors mit Propranolol (142) umriß Joseph Foley die therapeutische Notsituation, der sich jeder Arzt bei der Behandlung des Essentiellen Tremors und anderer Tremor-Arten gegenübergestellt sah, wie folgt (41):

> "I reflect on the traditional treatment of essential tremor. The physician confronted with it goes through a kind of ritual. First he assures the patient is not Parkinson's disease. Secondly, he utters a few homiletic words on the evils of drink, reminding the patient that many alcoholics have started off a essential shakers and discovered relief from the shaking through the transiently salubrious effect of alcohol. Then, if the physician is over 50, he prescribes phenobarbital, which does not good. If he's under 50 he prescribes Librium or Valium, which does not good. If the physician is under 30 he wonders if there might be somebody who would like to put a hole some place in the patient's brain. And, interestingly enough, that has sometimes done some good. But it is not recommended except in rare instances. Up to now, this has been the routine."

Aus diesen Bemerkungen wird deutlich, welch große Erwartungen 1971 an die Mitteilung geknüpft wurden, daß ß-Rezeptoren-Blocker erfolgreich in der Therapie des Essentiellen Tremors eingesetzt werden können und möglicherweise auch bei anderen Tremor-Arten wirksam seien. Zur Therapie des Essentiellen Tremors und des Litium-induzierten Tremors stand nämlich kein geeignetes Medikament zur Verfügung und auch der Parkinson-Tremor konnte nur unzureichend behandelt werden.

Folgende Beobachtungen hatten dazu geführt, ß-Rezeptoren-Blocker zur Tremor-Therapie heranzuziehen:

1) Bei vermehrter Ausschüttung von Adrenalin (im Stress, bei emotioneller Erregung und bei Angst) wird der Physiologische Tremor (52, 117), der Essentielle Tremor (31) und der Parkinson-Tremor (122) verstärkt.
2) Intravenöse Adrenalin-Gabe verstärkt den Parkinson-Tremor (6, 25).
3) Intravenös verabreichtes Adrenalin verstärkt den Physiologischen Tremor. Dieser Effekt ist nach Prämedikation mit ß-Rezeptoren-Blockern nicht mehr zu beobachten (93).

Seit 1964 versuchte man, den Parkinson-Tremor mit ß-Rezeptoren-Blockern zu behandeln (64, 69, 96, 110, 126, 134, 140), z. T. in Kombination mit L-Dopa (1, 79, 118). Die therapeutischen Ergebnisse waren jedoch widersprüchlich und insgesamt entmutigend (vgl. Tab. 3), so daß in dem Lehrbuch der Pharmakologie von Goodman und Gilman 1975 erwähnt wird, daß ß-Rezeptoren-Blocker zur Behandlung des Parkinson-Tremors nicht geeignet seien (50).

Die Berichte von Winkler u. Young (142) und von Sevitt (124) aus dem Jahre 1971 regten eine Anzahl weiterer Autoren an, den Einfluß von ß-Rezeptoren-Blockern auf den Essentiellen Tremor zu untersuchen (3, 34, 43, 46, 105, 107, 113, 124, 129, 133, 143, 145). Wie aus Tab. 4 hervorgeht, waren auch hier die Resultate widersprüchlich, jedoch überwog die Anzahl der positiven Beurteilungen.

1971 und 1972 berichteten Kirk et al. (76) und Floru (39) von günstigen Ergebnissen bei der Behandlung des Lithium-induzierten Tremors mit ß-Rezeptoren-Blockern. Spätere Untersuchungen ergaben meist positive (40, 49, 71, 77, 78), aber auch negative Resultate (75) (vgl. Tab. 5)

Die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 6, 7 und 8 zahlenmäßig ausgewertet. Die sich aus den Daten ergebenden Schlußfolgerungen sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

TABELLE 9

Erfolg einer Tremor-Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern

Parkinson-Tremor:	Keine Besserung
Essentieller Tremor:	Bei 44 % der Patienten Besserung
Lithium-induzierter Tremor:	Therapie-Erfolg nicht gesichert

Somit läßt sich folgendes Resumee ziehen:

1) ß-Rezeptoren-Blocker sind zur Behandlung des Parkinson-Tremors nicht geeignet. Gelegentlich positive Resultate können auf einer irrtümlichen Diagnose eines monosymptomatischen Parkinson-Tremors bei Patienten mit Essentiellem Tremor beruhen oder auf die Dämpfung einer starken Angst-bedingten adrenergen Tremor-Komponente zurückgeführt werden.

2) Bei Patienten mit Essentiellem Tremor läßt sich

in 44 % der Fälle durch Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern eine Besserung erzielen. Der Tremor verschwindet nicht vollständig, schwere Störungen werden jedoch meist soweit vermindert, daß die Patienten durch den Tremor wesentlich weniger beeinträchtigt werden.

Propranolol in einer Dosierung von täglich 60 bis 120 mg in drei Einzeldosen erscheint zur Behandlung des Essentiellen Tremors ausreichend zu sein. Pulsfrequenz und Blutdruck müssen bei einer derartigen Therapie kontrolliert werden.

3) Die Frage, ob ß-Rezeptoren-Blocker den Lithium-induzierten Tremor günstig zu beeinflussen vermögen, kann nicht entschieden werden. Es ist nämlich ungeklärt, in welchem Ausmaß der in offenen Untersuchungen beobachtete Therapieerfolg auf spontane Besserungen, auf Plazebo-Effekte der ärztlichen Verordnung oder auf die Dämpfung einer adrenergen Angst-bedingten Komponente zurückzuführen ist.

5.2 ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS DER TREMOR-HEMMUNG DURCH ß-REZEPTOREN-BLOCKER

Die Frage des Wirkungsmechanismus wird in fast allen Publikationen über die Tremor-Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern abgehandelt. Von den 25 Autoren bzw. Autoren-Gruppen, die sich unmittelbar mit diesem Thema auseinandersetzten, trugen jedoch nur vier mit neuen Befunden oder Überlegungen zum Verständnis der Tremor-Hemmung durch ß-Rezeptoren-Blocker bei. Dies sind Constas (25), Marsden, Foley und Owen (42, 92-96, 110), Young und Winkler (142, 143, 145) und im weiteren Sinne auch Marshall (97-102).

In der Diskussion über den Wirkungsmechanismus der ß-Rezeptoren-Blocker bei der Tremor-Therapie werden von diesen Autoren immer wieder fünf Fragen gestellt, die in den folgenden Abschnitten getrennt besprochen werden.

5.2.1 WIRD DER DURCH ADRENALIN INDUZIERTE TREMOR PERIPHER ODER ZENTRAL AUSGELÖST?

Adrenalin induziert bzw. verstärkt einen Tremor bei intravenöser, intraarterieller und intramuskulärer Applikation (6, 25, 92, 101, 110). Dabei wird die Frequenz des Tremors von Parkinson-Patienten in einigen Fällen auf 10 Hz erhöht, während die Frequenz des Physiologischen, Essentiellen und Angst-bedingten Tremors unverändert bei ca. 10 Hz bleibt. Bei intravenöser Applikation muß eine ca. 10-fach höhere Adrenalin-Dosis pro Zeiteinheit verabreicht werden um einen gleichstarken Tremor wie bei intraarterieller Gabe auszulösen (92).

Die tremorogene Wirkung einer intraarteriellen Dauerinfusion von Adrenalin ist nach ca. einer Minute deutlich sichtbar, der einer intravenösen erst eine halbe bis eine Minute später. Der maximale Effekt ist erst nach drei bis fünf Minuten erreicht (92). Wird Adrenalin intramuskulär appliziert, so tritt die Wirkung erst nach drei bis fünf Minuten ein (25). Intraarterielle Adrenalin-Gabe verstärkt den Tremor nur, wenn der "physiologische" Bereich von 1 bis 10 µg Adrenalin/ml Blut eingehalten wird. Bei niedrigeren oder höheren Konzentrationen ist es wirkungslos (92). Marsden et al. führten das Verschwinden des Adrenalin-Effektes bei hohen Adrenalin-Konzentrationen auf eine durch Aktivierung der α-adrenergen Rezeptoren der Widerstandsgefäße bedingte Vasokonstriktion zurück (92).

Durch Untersuchungen mit verschiedenen pharmakologisch aktiven Substanzen konnte der Mechanismus des Effektes von Adrenalin auf den Tremor weiter charakterisiert werden:

Die Vasodilatation, die bei tremorogenen Adrenalin-Spiegeln in der Muskulatur auftritt, kann nicht für die Tremor-Entstehung verantwortlich sein, da eine gleichstarke Vasodilatation durch Bradykinin oder Adenosin den Tremor nicht beeinflußt (92). Auch ein Adrenalin-bedingter Anstieg des Blutdruckes kann nicht für den Tremor verantwortlich gemacht werden, da durch Noradrenalin in einer Dosierung, die den Blutdruck gleich stark erhöht, kein Tremor ausgelöst wird (6).

Das ß-Sympathomimetikum Isoproterenol verstärkt den Tremor ebenso wie Adrenalin (25, 42, 92, 145). Nach Blockade der ß-Rezeptoren mit DL-Propranolol ist die Wirkung von Adrenalin auf den Tremor aufgehoben. D-Propranolol hat diesen Effekt nicht (42, 92, 93, 145). α-Sympatholyse mit Phentolamin oder Phenoxybenzamin verändert den Adrenalin-induzierten Tremor nicht (25, 42). Phenoxybenzamin kann hohe intraarterielle Adrenalin-Dosen, die sonst wirkungslos sind, tremorogen machen; dieser Effekt wird auf eine Hemmung der Adrenalin-bedingten α-adrenergen

Vasokonstriktion durch Phenoxybenzamin zurückgeführt (92). Ganglienblockade mit Hexamethonium verändert den Adrenalin-Effekt nicht (25). Die Mitteilung von Barcroft aus dem Jahre 1952, daß Prämedikation mit Anticholinergika den Effekt von Adrenalin auf den Tremor von Parkinson-Patienten vermindert (6), ist zwar von Constas 1962 bestätigt, seitdem aber nicht nachuntersucht worden (25).

Marsden, Foley und Owen kommen 1967 zu dem heute wohl allgemein anerkannten Schluß, daß die Adrenalin-Wirkung auf den Tremor durch ß-adrenerge, peripher gelegene Rezeptoren vermittelt werde. Neben den oben dargestellten Befunden führen sie an, daß bei intravenöser Adrenalin-Injektion ein bilateraler Tremor, bei intraarterieller Gabe jedoch nur ein ipsilateraler Tremor zu beobachten ist (92). Arterielle Okklusion oberhalb des Ellenbogens verhindert den Effekt von intravenös oder intraarteriell verabfolgtem Adrenalin am ipsilateralen Arm. Venöser Verschluß am Oberarm sowie arterielle Okklusion im Bereich des Handgelenkes beeinflussen dagegen den durch parenterale Adrenalin-Gabe ausgelösten Tremor nicht (42, 92). Der Adrenalin-Effekt auf den Tremor muß demnach auf dem Blutwege vermittelt werden. Durch diese Befunde wurde die zuerst von Barcroft et al. (6) geäußerte und später von Constas gestützte Vorstellung (25), daß Adrenalin durch einen zentralen Effekt im Bereich des Hirnstammes und insbesondere der Formatio retikularis tremorogen wirke, entkräftet.

Unklar ist jedoch, an welchen peripheren Strukturen die für den Adrenalin-induzierten Tremor verantwortlichen ß-adrenergen Rezeptoren gelegen sind. Es ist diskutiert worden, daß sie an der motorischen Endplatte, deren Acetylcholin-Empfindlichkeit durch Adrenalin erhöht werde (66), oder an den Muskelspindeln zu suchen seien (24, 92, 112, 145). Auch die Verkürzung der Reflexzeit des Muskeldehnungsreflexes durch Adrenalin und die Hemmung dieses Effektes durch Propranolol könnten mit der Adrenalin-bedingten Tremor-Entstehung und ihrer Hemmung durch Propranolol in Zusammenhang stehen (92). Als möglicher Angriffspunkt des Adrenalins ist auch die Muskelkontraktion selbst bzw. die elektromechanische Koppelung diskutiert worden (18, 92).

Somit erscheint es berechtigt, bei der weiteren Diskussion von folgenden Voraussetzungen auszugehen:

1) Adrenalin vergrößert die Amplitude eines Tremors mit der Frequenz von ca. 10 Hz bzw. induziert einen solchen Tremor.
2) Dieser Adrenalin-Effekt beruht entsprechend der heutigen Kenntnis auf einer Stimulation peripher gelegener ß-Rezeptoren.
3) Die tremorogene Wirkung von Adrenalin kann durch ß-Rezeptoren-Blocker wie L-Propranolol vollständig gehemmt werden.

4) Diese Hemmwirkung der ß-Rezeptoren-Blocker tritt bei parenteraler Applikation innerhalb weniger (ein bis drei) Minuten ein.

5.2.2 WIRKEN DIE ß-REZEPTOREN-BLOCKER PERIPHER ODER ZENTRAL?

Die Frage, ob ß-Rezeptoren-Blocker durch eine periphere oder zentrale Wirkung den Tremor vermindern, ist eng mit der im vorhergehenden Abschnitt behandelten Frage nach dem Ort der Tremor-Auslösung durch Adrenalin verknüpft. Denn sowohl die ß-Sympathomimetika wie auch die ß-Rezeptoren-Blocker entfalten periphere und zentrale Wirkungen (57, 80, 91, 103, 106).

Als ein Argument für einen peripheren Angriffspunkt der ß-Rezeptoren-Blocker wird vielfach ein sofortiger Wirkungseintritt angesehen. So berichteten Young et al. (145), daß Propranolol (intraarteriell oder intravenös verabreicht) den durch intravenöse Gabe von Isoproterenol induzierten Tremor innerhalb von Minuten aufhebt. Hinsichtlich des Wirkungseintrittes bei oraler Applikation von Propranolol schwanken die Angaben zwischen 1/2 bis 2 Stunden (76, 105) und 1 bis 2 Tagen (39, 143, 145). Obwohl eine gesicherte Aussage über den Zeitpunkt des Wirkungseintrittes bei oraler Applikation von ß-Rezeptoren-Blockern derzeit nicht möglich ist, meinen Foley et al. (42), Marsden et al. (92) sowie Young et al. (145), daß die Hemmung des durch Adrenalin oder Isoproterenol induzierten Tremors durch Propranolol - ebenso wie die Auslösung des Tremors durch Adrenalin - durch peripher gelegene ß-Rezeptoren vermittelt werde.

Um zwischen einem zentralen und peripheren Angriff zu unterscheiden, wurden die Effekte von ß-Rezeptoren-Blockern mit unterschiedlicher Durchgängigkeit an der Blut-Hirn-Schranke untersucht. Hierbei ging man von der Voraussetzung aus, daß Vorbedingung für einen zentralen Angriffspunkt eine gute Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für das Medikament sei. So berichten z. B. Floru et al., daß das gut permeable Pindolol den Lithium-induzierten Tremor besser beeinflusse als das schlecht permeable Practolol, und schlossen hieraus auf einen zentralen Angriffspunkt der ß-Rezeptoren-Blocker (40). Die Möglichkeit, daß Metaboliten der Medikamente ganz andere Permeabilitätseigenschaften haben können als die Medikamente selbst, wurde von Young et al. diskutiert (145). Auf Grund dieses Gesichtspunktes ist es zweifelhaft, ob Untersuchungen mit ß-Rezeptoren-Blockern unterschiedlicher Blut-Liquor-Durchgängigkeit überhaupt zur Entscheidung der Frage des zentralen bzw. peripheren Angriffspunktes beitragen können.

Insgesamt erscheinen die bisher vorliegenden Befunde nicht ausreichend, um die am häufigsten vertretene Meinung, daß die ß-Rezeptoren-Blokker durch eine periphere Wirkung den Tremor vermindern (42, 92, 145), eindeutig zu belegen.

5.2.3 WIRKEN DIE ß-REZEPTOREN-BLOCKER DURCH IHRE SPEZIFISCHEN ODER DURCH IHRE UNSPEZIFISCHEN EFFEKTE?

Zur Entscheidung dieser Frage wurden Untersuchungen mit DL-Propranolol und D-Propranolol vorgenommen. Das D- und L-Isomer unterscheidet sich nicht in der Stärke der unspezifischen "membranstabilisierenden" Wirkung, die ß-Rezeptor-blockierende Wirkung ist dagegen an das L-Isomer gebunden. Marsden et al. berichteten, daß nur das Razemat, nicht aber das D-Isomer den Adrenalin-induzierten Tremor vermindert (92, 93). Das gleiche Resultat wurde von Kissel et al. für den Parkinson-Tremor mitgeteilt (79). Für eine spezifische ß-Rezeptor-blockierende Wirkung scheinen auch Befunde von Floru et al. zu sprechen, denen zufolge Pindolol, bei dem das Verhältnis von ß-Rezeptor-blockierender zu unspezifischer Wirksamkeit am größten ist, den Lithium-induzierten Tremor stärker beeinflußt als Practolol (39, 40).

Alle diese Befunde deuten darauf hin, daß ß-Rezeptoren-Blocker durch ihre spezifische Wirkung den Tremor beeinflussen.

5.2.4 WIRKEN DIE ß-REZEPTOREN-BLOCKER DURCH HEMMUNG EINER ANGST-BEDINGTEN ADRENERGEN KOMPONENTE DES TREMORS?

Der Zustand der Angst bzw. eine Angstneurose ist durch eine Vielzahl von Symptomen charakterisiert. Neben psychischen Störungen treten die unterschiedlichsten körperlichen Beschwerden auf, unter anderem auch ein Tremor.

> Daß Angst häufig mit einem Tremor einhergeht, ist auch etymologisch belegt, denn das griechische und lateinische Verb τρέμειν bzw. tremere beinhalten sowohl den Begriff des "ängstlich seins" bzw. "Angsthabens" und "sich fürchtens" als auch die Bedeutung des "Zitterns" und "Bebens".

Die somatischen Symptome der Angst werden im wesentlichen durch eine

Überaktivität des autonomen, insbesondere des sympathischen Nervensystems mit vermehrter Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark erklärt (vgl. (55, 56)). Anxiolytische Pharmaka wie Barbiturate und Benzodiazepine zeigen vor allem eine zentrale Wirkung und haben keine bzw. nur geringe Effekte auf periphere Strukturen. Ihre anxiolytische Wirkung steht mit der Annahme in Einklang, daß die Angst im Zentralnervensystem, insbesondere im limbischen Cortex ihren Ursprung habe. Barbiturate und Benzodiazepine und andere anxiolytische Pharmaka sind jedoch auf Grund ihrer Nebenwirkungen zur Therapie von Angstzuständen über einen längeren Zeitraum nur in besonderen Fällen geeignet (55, 56).

Daher fanden die Mitteilungen, daß ß-Rezeptoren-Blocker in der Behandlung von Angstzuständen wirksam seien, großes Interesse (vgl. (55)). Von verschiedenen Autoren wurde berichtet, daß ß-Rezeptoren-Blocker wie Propranolol, Practolol, Oxprenolol, Alprenolol und Sotalol sowohl die Angst selbst wie auch ihre somatischen Symptome, unter anderem auch den Tremor (141), günstig beeinflussen können (Literatur bei Turner et al. (135), Wheatley (141), Marsden (95), Jefferson (72), Tyrer u. Lader (136, 137), Granville-Grossman (55, 56) und Johnson (73); vgl. auch Johnson u. Singh (74)).

Die ß-Rezeptoren-Blocker wirken nach Ansicht der meisten Autoren bei der Behandlung der Angst durch Hemmung der Wirkung des vermehrt ausgeschütteten Adrenalins an peripheren ß-Rezeptoren. Es wird jedoch auch diskutiert, ob der Angriffspunkt zentral gelegen ist und die Frage eines spezifischen Effektes auf ß-Rezeptoren im Zentralnervensystem bzw. eines unspezifischen zentralen Effektes erörtert (56).

Gegenwärtig ist nicht zu entscheiden, ob die ß-Rezeptoren-Blocker bei der Therapie der verschiedenen Tremor-Arten nur bzw. zum Teil durch Hemmung einer Angst-bedingten adrenergen Komponente des Tremors wirken. Hierzu wären weitergehende Untersuchungen notwendig, bei denen psychologische Teste zur Erfassung der jeweiligen emotionalen Lage sowie Analysen der Adrenalin-Konzentration im Plasma mit einbezogen werden müßten.

5.2.5 INWIEWEIT IST ADRENALIN AN DER GENESE DER VERSCHIEDENEN TREMOR-ARTEN BETEILIGT?

Das beste Kriterium zur Entscheidung dieser Frage erscheint eine sofortige Blockade des Tremors durch intraarterielle oder intravenöse Gabe von ß-Rezeptoren-Blockern zu sein. Dieses Kriterium wurde in vier Untersuchungen über den Parkinson-Tremor herangezo-

gen. Während Strang (126) und Vas (140) keinen Effekt einer intravenösen ß-Blockade beobachteten, berichteten Herring (64) sowie Owen u. Marsden (110), daß intravenöse Gabe von Propranolol oder Pronethalol den Parkinson-Tremor vermindere. Dementsprechend folgerten die ersten beiden Autoren, daß am Parkinson-Tremor keine adrenerge Komponente beteiligt sei, während in den zwei anderen Arbeiten die Beteiligung einer adrenergen Komponente durchaus bejaht wurde; diese wurde auf einen Angst-bedingten Anstieg der Adrenalin-Konzentration im Blut zurückgeführt, für die jedoch keine Meßdaten vorgelegt wurden. Einigkeit herrscht jedoch darüber, daß periphere adrenerge Mechanismen an der Entstehung des Parkinson-Tremors nicht primär beteiligt sind. In Untersuchungen an Patienten mit Essentiellem Tremor und an gesunden Versuchspersonen verglichen Young et al. den Effekt von intravenös und intraarteriell verabreichtem Propranolol (145). Weder intraarterielle noch intravenöse Propranolol-Gabe beeinflußte den zugrundeliegenden Essentiellen Tremor; die Isoproterenol-induzierte Verstärkung des Essentiellen Tremors wurde dagegen blockiert (vgl. S. 43). Hieraus schloßen die Autoren, daß an der Entstehung des Essentiellen Tremors periphere ß-adrenerge Mechanismen nicht beteiligt seien.

Berichte über eine Beeinflussung des Lithium-induzierten Tremors durch parenterale Gabe von ß-Rezeptoren-Blockern liegen bisher nicht vor.

Als ein zweites Kriterium wird eine Verminderung des Tremors bei oraler Gabe von ß-Rezeptoren-Blockern angesehen. So wird allgemein die Ansicht vertreten, daß ein günstiger Therapie-Erfolg für einen adrenergen Beitrag zur Pathogenese des Tremors spreche, während ein negatives Behandlungsergebnis eine adrenerge Beteiligung eher unwahrscheinlich mache. Bei den bisherigen Untersuchungen über die Wirkung von ß-Rezeptoren-Blockern auf den Parkinson-, den Essentiellen und den Lithium-induzierten Tremor wurde jedoch in keinem Falle die Adrenalin-Konzentration im Blut bestimmt. Aus diesem Grunde erscheint es gegenwärtig nicht möglich, auf die Beteiligung von Adrenalin an der Genese der drei Tremor-Arten zurückzuschließen. Diese Frage muß auch insbesondere deswegen offen bleiben, weil - wie oben dargestellt - eine Behandlung mit ß-Rezeptoren-Blockern von Patienten mit Parkinson-Tremor und Lithium-induziertem Tremor wirkungslos bzw. ihre Wirksamkeit nicht erwiesen ist, und auch bei Patienten mit Essentiellem Tremor nur in ca. 40 % der Fälle ein günstiges Ergebnis beobachtet wird.

Bei Abwägung der oben besprochenen Befunde kann der gegenwärtige Wissensstand über die Beteiligung adrenerger, durch ß-Rezeptoren-Blocker hemmbarer Mechanismen an der Tremor-Genese wie folgt zusammengefaßt werden:

- An der Pathogenese des Parkinson-Tremors sind periphere adren-

erge Mechanismen primär nicht beteiligt.
- Der Essentielle Tremor ist nicht primär durch periphere adrenerge Mechanismen bedingt. Eine adrenerge - möglicherweise Angst-bedingte - Komponente scheint jedoch den zugrundeliegenden Tremor bei einigen Patienten erheblich zu verstärken.
- Ob am Lithium-induzierten Tremor adrenerge Mechanismen beteiligt sind, ist ungeklärt.
- Es ist nicht auszuschließen, daß gelegentliche Erfolge einer Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern bei Patienten mit Parkinson-Tremor und Lithium-induziertem Tremor auf einer Abschwächung bzw. Aufhebung einer Angst-bedingten adrenergen Komponente beruhen.

5.3 GESICHTSPUNKTE, DIE BEI WEITEREN UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINE MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG DES TREMORS BERÜCKSICHTIGT WERDEN SOLLTEN

Bei der Sichtung der Literatur über die Behandlung des Tremors mit ß-Rezeptoren-Blockern ergaben sich immer wieder Schwierigkeiten, die von den Autoren mitgeteilten Ergebnisse zu bewerten. Dies lag häufig daran, daß entscheidende Angaben zum untersuchten Patientengut, zur Methodik oder zur Art der Auswertung der Ergebnisse fehlten. Daher sollen abschließend die wichtigsten Gesichtspunkte zusammengestellt werden, die bei künftigen Untersuchungen über den Tremor berücksichtigt werden müssten.

Zur Beurteilung der Frage, ob ein Tremor durch eine Behandlung deutlich gebessert wird, bedarf es keiner aufwendigen Untersuchungsmethoden. Eine einfache Befragung der Patienten und eine subjektive Beurteilung durch den Untersucher führen in den meisten Fällen zu übereinstimmenden und klaren Ergebnissen. Diese subjektive Beurteilung kann in einfacher Weise durch Handschrift-Proben und Zeichenteste objektiviert werden, wobei die Bedingungen des gekreuzten Doppelblind-Versuches ohne großen Aufwand eingehalten werden können. Bei stark wirkenden Medikamenten sind aussagekräftige Ergebnisse auch bei relativ kleinen Patienten-Zahlen von 10 bis 15 zu erwarten.

Ist jedoch zu prüfen, ob ein Medikament oder eine Maßnahme einen geringen Effekt hat, oder ob Medikamente sich in ihrer Wirkung ge-

ringfügig unterscheiden, sind von vorneherein Patientenzahlen von 30 oder größer anzustreben. Es ist dann immer das Verfahren des gekreuzten Doppelblind-Versuches zu wählen. In jedem Falle sollte die Wirksamkeit des zu untersuchenden Medikamentes gegenüber der Wirkung einer Plazebo-Gabe getestet werden. Die Einnahme der Medikamente sollte in jedem Falle überwacht und am besten durch Messungen der Konzentrationen im Plasma bzw. der Ausscheidung im 24-Stunden-Urin objektiviert werden. Auch eine lediglich mit Schreib- und Zeichen-Testen arbeitende Untersuchungsmethodik scheint dann nicht mehr auszureichen und es müssen aufwendigere Verfahren herangezogen werden, z. B. das der Accelerometrie. Hierbei sollte in erster Linie die Amplitude des Tremors bestimmt werden, wobei die Miterfassung der Frequenz wünschenswert ist.

Da alle Tremor-Arten im Tagesverlauf eine deutliche Variabilität zeigen, sollten die Untersuchungen zu einem festgelegten Zeitpunkt durchgeführt werden. Um eine Interpretation der Befunde zu erleichtern, sollten bei jeder Tremor-Messung die Adrenalin-Konzentration im Plasma mitbestimmt und eventuell psychologische Teste zur Abschätzung der Ängstlichkeit vorgesehen werden. Auf einen einheitlichen Ablauf der objektiven Tremor-Bestimmung sollte geachtet werden, insbesondere sollten gleichbleibende äußere Bedingungen gegeben sein, wobei zu entscheiden ist, ob der Tremor unter Ruhe- oder Stress-Bedingungen bestimmt werden soll.

Bei der Planung des Versuchsablaufes sollte eine Möglichkeit zur Beantwortung folgender Fragen vorgesehen werden:

1) Wie ist der Effekt einer Einzelgabe?
   Wie schnell tritt er ein?
   Wann ist sein Maximum erreicht?
   Wie lange hält er an?
   Wie ist die Dosis-Abhängigkeit?
2) Wie unterscheiden sich die Effekte einer Einzelgabe bei oraler, intramuskulärer, intravenöser oder intraarterieller Applikation?
3) Wie ist der Effekt einer Dauertherapie (meist wird eine Dauer von zwei Wochen als ausreichend erachtet)?
   Wie schnell tritt er ein?
   Wie lange hält er nach Absetzen der Therapie an?
   Ist der Effekt konstant oder variabel?

Denn eine Kenntnis dieser Sachverhalte kann u. U. in der Frage nach dem Wirkungsmechanismus der untersuchten Medikamente von Wichtigkeit sein.

Bei der Darstellung der Ergebnisse sollten Patienten-Zahl, -Alter und -Geschlecht sowie die Diagnosen angegeben werden und die Art, Höhe, Applikationsform und Verteilung der Dosierung aufgeführt werden. Auch eine unmittelbar vorangegangene bzw. beibehaltene Medikation aus gleicher oder anderer Indikation sollte angegeben werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In einer Literatur-Studie wird der Versuch unternommen, ein derzeit gültiges Bild über den Erfolg einer Tremor-Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern zu ermitteln. Das besondere Interesse gilt dem Parkinson-Tremor, dem Essentiellen Tremor und dem Lithium-induzierten Tremor, da für diese Tremor-Arten keine befriedigende Therapie zur Verfügung steht. Auch andere Tremor-Arten, die als Varianten des Physiologischen Tremors angesehen werden - vor allem der Angstbedingte Tremor - werden berücksichtigt.

Einleitend werden die verschiedenen Erscheinungsformen des Tremors definiert. Da ältere Systematiken des Tremors den heutigen Erkenntnissen nicht mehr voll entsprechen, werden die klinisch wichtigen Tremor-Arten entsprechend ihrem Erscheinungsbild bzw. ihrer Beziehung zum Physiologischen Tremor neu eingeteilt. Der Physiologische Tremor sowie der Parkinson-Tremor, der Essentielle Tremor und der Lithium-induzierte Tremor werden ausführlich beschrieben, wobei auf die Ätiologie bzw. Pathogenese der ersten drei Tremor-Arten eingegangen wird. Die Wirkungen von sympathomimetisch und sympatholytisch aktiven Substanzen werden dargestellt, soweit es für das Verständnis des möglichen therapeutischen Effektes von ß-Rezeptoren-Blockern auf die verschiedenen Tremor-Arten notwendig erscheint.

Die wichtigsten Befunde der bisher vorliegenden 35 Untersuchungen über den Einfluß von ß-Rezeptoren-Blockern auf den Parkinson-Tremor, auf den Essentiellen Tremor und auf den Lithium-induzierten Tremor werden tabellarisch zusammengefaßt. Als wesentliches Resultat ergibt sich:

1) ß-Rezeptoren-Blocker sind zur Behandlung des Parkinson-Tremors nicht geeignet.
2) Bei ca. 40 % der Patienten mit Essentiellem Tremor läßt sich durch Therapie mit ß-Rezeptoren-Blockern eine Verminderung des Tremors erzielen.
3) Es ist ungeklärt, ob ß-Rezeptoren-Blocker den Lithium-induzierten Tremor beeinflussen.

Die Interpretation der Befunde war z. T. schwierig, da bei einem großen Teil der Untersuchungen eine unzureichende Methodik angewendet wurde.

In der Diskussion wird der Wirkungsmechanismus der ß-Rezeptoren-Blocker bei der Tremor-Therapie besprochen. Hierbei spielt der Befund, daß Adrenalin einen Tremor mit einer Frequenz von ca. 10 Hz verstärken bzw. induzieren kann, eine zentrale Rolle. Dieser Effekt wird durch ß-Rezeptoren-Blocker wie L-Propranolol gehemmt; das entsprechende D-Isomer ist wirkungslos.

Der Adrenalin-Effekt auf den Tremor wird allgemein mit einer Wirkung auf peripher gelegene ß-adrenerge Rezeptoren erklärt. Die häufig vertretene Meinung, daß die ß-Rezeptoren-Blocker pathologische Tremor-Arten durch eine periphere Wirkung zu vermindern vermögen, erscheint nicht ausreichend belegt; eine zentrale Wirkung der ß-Rezeptoren-Blokker ist nicht auszuschließen. Der Einfluß der ß-Rezeptoren-Blocker auf den Tremor beruht wahrscheinlich auf ihrem "spezifischen" ß-blokkierenden Effekt und nicht auf ihrer "unspezifischen" (z. B. Membranstabilisierenden) Wirkung.

Die Frage, inwieweit Adrenalin an der Entstehung der verschiedenen Tremor-Arten beteiligt ist, wird untersucht. Es ergibt sich, daß periphere ß-adrenerge Mechanismen nicht primär an der Entstehung des Parkinson-Tremors beteiligt sind. Das gleiche gilt für den Essentiellen Tremor. Eine adrenerge - möglicherweise Angst-bedingte - Komponente scheint jedoch den Essentiellen Tremor bei einigen Patienten erheblich zu verstärken. Die Frage, ob Adrenalin in der Genese des Lithium-induzierten Tremors eine Rolle spielt, bleibt unklar.

Abschließend werden die Gesichtspunkte, die bei weiteren Untersuchungen über die medikamentöse Behandlung des Tremors beachtet werden sollten, zusammengefaßt.

7 A N H A N G

TABELLEN 3 bis 5

TABELLE 3

Autoren	Patienten Anzahl	Alter	♂	♀	Diagnose	Art der Untersuchung	Medikation Pharmakon Dosierung (pro die) Applikationsform	Dauer	Prämedikation und sonstige Medikation	Nebenwirkungen	Methodik	Ergebnisse	Schlußfolgerungen der Autoren
HERRING 1964 (64)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Parkinson-Tremor	Gekreuzter Blindversuch	Pronethalol 50 mg in 5 min, i.v.	Messungen bis 30 min, nach Infusionsende	Benzhexol oder ähnliche Anti-Parkinson Pharmaka	Bei einigen Patienten 10 - 15 min, nach der Infusion Schläfrigkeit, Erbrechen (2) Leichte Abnahme der Herzfrequenz und des Blutdruckes	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher EMG am Unterarm	Bei 9 der 10 Patienten kam es sowohl nach Placebo wie nach Pronethalol zu einer subjektiven Besserung, die 6 bis 24 Std. anhielt. Elektromyographisch wurde 5 bis 30 min. nach Infusionsende eine Aktivitätsabnahme im Mittel um 69 % nach Pronethalol und um 34 % nach Placebo beobachtet ($p < 0,05$). Bei 2 der Patienten nahm die elektrische Aktivität unter Placebo stärker ab als unter Pronethalol.	Intravenös verabreichtes Pronethalol vermindere den Parkinson-Tremor. Als Ursache komme die β-antagonistische oder sedierende Wirkung des Pharmakons in Betracht. Auf Grund seiner carcinogenen Wirkung bei Versuchstieren könne das Medikament nicht zur Behandlung des Parkinson-Tremors eingesetzt werden. Die Wirkung pharmakologisch ähnlich wirkender Substanzen sollte untersucht werden.
STRANG 1965 (124)	20	28 - 68	14	14	Parkinson (30) mit Tremor (26), mit Rigidität (24) und mit Bradykinese (12)	Offene klinische Studie	Propranolol initial 15 mg, erhöht bis auf 60 mg, oral 20 - 30 mg in 2 - 5 min, i.v.	1 bis 8 Wochen	2/3 der Patienten erhielten Anti-Parkinson-Mittel	Bei 3 Patienten wurde die Therapie wegen Schlaflosigkeit bzw. Schwindel abgesetzt. Leichte Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel, die nach 2-3 Tagen verschwanden (4). Sedative Effekte (7). Geringe Abnahme der Herzfrequenz und des systolischen Blutdruckes.	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher. Geschicklichkeitstests (nicht näher spezifiziert). Akzelerometrie	Bei 3 der 26 Patienten mit Tremor war der Tremor deutlich vermindert, wenn Propranolol oral verabreicht wurde. Intravenöse Gabe veränderte bei keinem der 5 untersuchten Patienten die Amplitude oder Frequenz des Tremors. Die Muskelrigidität war bei 7 von 24 Patienten und die Bradykinese bei 5 von 12 Patienten leicht abgeschwächt. Bei 1/4 der Patienten war die Leistungsfähigkeit in Geschicklichkeitstesten leicht um 10 bis 30 % erhöht.	Propranolol beeinflusse den Parkinson-Tremor nicht direkt. Die leichte Besserung des Tremors bei 12 % der Patienten sei vermutlich eine Folge des Effektes von Propranolol auf den Rigor bzw. die Bradykinese und damit sekundärer Natur. Somit sei Propranolol kein für die Behandlung des Parkinson-Tremors geeignetes Mittel.
OWEN und MARSDEN 1965 (112)	6	?	?	?	Parkinson-Tremor (6)	Offener klinischer Versuch	Adrenalin, 10 µg/min., i.v., vor und 4 Std. nach Propranolol bis 60 mg, oder Pronethalol, bis 200 mg, oral	Messungen bis zu 4 Std. nach Medikation	Dauertherapie mit Benzhexol oder ähnlichen Medikamenten wurde 24 Std. vor dem Versuch abgesetzt (5)	Keine Angaben	Akzelerometrie	Adrenalin erhöhte die "Tremoraktivität" in allen Fällen deutlich für etwa 15 min. Nach Propranolol- oder Pronethalol-Gabe hatte Adrenalin keinen Effekt mehr	Propranolol und Pronethalol heben bei Parkinson-Patienten die durch Adrenalin ausgelöste Verstärkung des Tremors auf. Die Resultate weisen darauf hin, daß orale Gabe von β-Rezeptoren-Blockern den spontanen Parkinson-Tremor vermindern könne. Der therapeutische Effekt variiere jedoch stark und sei niemals vollständig. - Die Zunahme des Parkinson-Tremors bei Stress werde sowohl auf zentralnervösem Wege wie auch über eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin verursacht. - Eine Behandlung mit Propranolol oder Pronethalol in den angegebenen Dosierungen könnte in bestimmten Fällen von Parkinson-Tremor von therapeutischem Wert sein. - Unterschiede in der Wirksamkeit von Propranolol und Pronethalol seien nicht festzustellen.
	6	?	?	?	Parkinson-Tremor (6)	Gekreuzter Blindversuch	Propranolol, 40 - 80 mg, oder Pronethalol, 100 - 200 mg, oral	Messungen bis zu 4 Std. nach Medikation	siehe oben	Keine Angaben	Akzelerometrie	2 Std. nach oraler Gabe von 40 mg Propranolol bzw. 100 mg Pronethalol war die "Tremoraktivität" um 20 bis 70 % vermindert. Verdoppelung der Dosis beeinflußte diesen Effekt nicht. In 4 von 12 Versuchen war die Verminderung der "Tremoraktivität" unter Propranolol geringer als die maximale Reduzierung des Tremors unter Placebo. Der Propranolol-Effekt nahm über 4 Std. kontinuierlich zu.	
	16	?	?	?	Parkinson-Tremor (16) (kein Fall von chemischem Parkinsonismus)	Gekreuzter Doppelblindversuch	Propranolol, 90 mg, oral	Propranolol und Placebo im wöchentlichen Wechsel über 4 Wochen	Standard-Anti-Parkinson-Therapie wurde nicht abgesetzt	Nur leichte Nebenwirkungen: Schläfrigkeit (1), Flush (1), Diarrhoe (1).	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher. Handschriftenproben, Ausführung bestimmter Bewegungen. Akzelerometrie (3)	Bei keinem der Patienten wurde der spontane Tremor vollständig unterdrückt. Nach der ersten Versuchswoche zeigte sich bei 7 von 9 Patienten eine Besserung unter Propranolol, bei 7 Patienten unter Placebo aber keine Besserung. Der Propranolol-Effekt nahm während der 2. und 3. Woche ab und in der 4. Woche war Propranolol- und Placebo-Gabe wirkungslos. Die objektiven Befunde stimmten annähernd mit den subjektiven überein.	
VAS 1966 (140)	10	?	6	4	Parkinson-Tremor (10)	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, 10 mg in 12 min, i.v.	bis 30 min. nach Injektion	Standard-Anti-Parkinson-Therapie mit Spasmolytika	Keine Nebenwirkungen außer leichter Blutdruckabfall (2)	Akzelerometrie (Tremorograph)	Die Tremor-Amplitude verminderte sich nach Propranolol-Injektion um 27 % und nach Kochsalz-Injektion um 16 %.	Intravenöse Propranolol-Gabe vermindere die Amplitude des spontanen Parkinson-Tremor nicht signifikant.
ABRAMSKY, CARMON und LAVY 1971 (1)	36	22 - 71	18	18	idiopathischer, postencephalitischer und arteriosklerotischer Parkinsonismus	Offene Studie	L-Dopa, 2 - 4 g, oral (Gruppe I) L-Dopa, 2 - 4 g + Propranolol, 80 - 100 mg, oral (Gruppe II)	2 Monate	Standard-Anti-Parkinson-Therapie mit Anticholinergica	〃	Subjektive Bewertung durch die Untersucher Geschicklichkeitstests	Nach der 2-monatigen Behandlung war der Tremor bei 13 von 18 Patienten unter L-Dopa + Propranolol vermindert, dagegen nur bei 6 der Patienten, die L-Dopa allein erhielten. Die Abnahme der Rigidität und der Akinese unter L-Dopa wurde durch zusätzliche Propranolol-Gabe nicht beeinflußt.	Die Kombination L-Dopa + Propranolol vermindere den Parkinson-Tremor deutlich stärker als L-Dopa allein. Der L-Dopa-Effekt auf Rigor und Akinese werde dagegen durch Propranolol nicht verstärkt.
JACKSON, CRAWFORD und PEEL 1971 (69)	14	53 - 79	7	7	idiopathischer Parkinson (12), Parkinsonismus mit Arteriosklerose 1/3.	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Oxprenolol, 160 - 240 mg, oral	2 mal 1 Woche Oxprenolol und 2 mal 1 Woche Propranolol	Vorhergehende Behandlung (nicht spezifiziert) wurde beibehalten	〃	Subjektive Beurteilung durch die Patienten, durch Angehörige und durch die Untersucher, Schreiben des eigenen Namens, Geschicklichkeitstests	Bei den meisten der Patienten zeigte sich unter Oxprenolol eine geringfügige Verminderung des Tremors, Placebo-Gabe war wirkungslos, Rigidität und Akinese wurde durch Oxprenolol nicht beeinflußt. Subjektive Angaben und objektive Ergebnisse stimmten weitgehend überein.	Die kleine Zahl der untersuchten Patienten lasse eine gesicherte Aussage über die Wirkung von Oxprenolol auf den Parkinson-Tremor nicht zu. Der Effekt sei sicher nur schwach. Die subjektive Besserung könnte auf dem euphorisierenden Einfluß des Medikamentes beruhen.
THOMPSON 1972 (134)	2	71 - 80	1	1	Arteriosklerotischer Parkinsonismus	Therapeutische Beobachtung	Oxprenolol, 120 mg, oral	Fortlaufende Behandlung	Orphenadrin, Amantidin	〃	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und den Arzt	In beiden Fällen zeigte sich eine deutliche Besserung des Tremors.	Der günstige Effekt des Oxprenolols beruhe möglicherweise auf einer Hemmung der Wirkung des bei Angst vermehrt ausgeschütteten Adrenalins.
KISSEL, TRIDON und ANDRÉ 1974 (79)	25	?	?	?	Parkinsonismus mit Tremor als hervorstechendem klinischen Symptom	Offene Studie	L-Dopa oder L-Dopa + 60 mg oder mehr Propranolol, oral. Vergleichende Studie mit DL- und D-Propranolol, Practolol, Pindolol und Quinidin.	6 Monate bis 2 Jahre. Bei der vergleichenden Untersuchung Dauer, Dosierung, Applikationsweg nicht angegeben	〃	〃	〃	Bei kombinierter Gabe von L-Dopa + Propranolol verminderte sich der Tremor rasch oder verschwand vollständig. Die Wirksamkeit der beiden Medikamente jeweils allein war geringer, DL-Propranolol reduzierte den Tremor stärker (+++) als Quinidin (++), D-Propranolol (+) und Pindolol (+) sowie Practolol (?).	Die vergleichende Untersuchung mit verschiedenen β-Rezeptoren-Blockern weise darauf hin, daß Propranolol "zentral" angreife und daß seine Wirksamkeit eher auf der membranarabilisierenden als auf der β-Rezeptor-blockierenden Wirkung beruhe.
MARSDEN, PARKES und REES 1974 (96)	[illegible]	?	?	?	idiopathischer Parkinsonismus	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	L-Dopa, 2,6 g, oral Propranolol, initial 40 mg, gesteigert auf 120 mg, oral	4 Wochen im Wechsel mit 4 Wochen Placebo	Die vor 3 oder mehr Monaten begonnene L-Dopa-Therapie wurde beibehalten. Angaben keine Angaben	Abnahme der Herzfrequenz im Mittel von 84 auf 72/min. Ein Patient wurde wegen Senkung der Frequenz auf 56/min. vom Versuch ausgeschlossen.	Subjektive Beurteilung durch die Untersucher. Handschrift- und Zeichentests	Tremor, Rigidität und Akinese wurden weder durch zusätzliche Propranolol-Medikation noch durch Placebo-Gabe beeinflußt. Bei Schreib- und Zeichentests fand sich unter Propranolol eine geringfügige Besserung	Die beobachtete Besserung bei den Schreib- und Zeichentests nach zusätzlicher Gabe von Propranolol bei bestehender L-Dopa-Therapie sei nicht von klinischem Wert. Propranolol sei zur Behandlung des Parkinson-Tremors nicht geeignet.
SANDLER, FELLOWS, CALNE und FINDLEY 1975 (118)	?	?	?	?	Parkinsonismus	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Oxprenolol, 160 mg, oral	3 bis 6 Wochen	Die "optimale" L-Dopa-Medikation wurde beibehalten	〃	Subjektive Beurteilung Auswertung mittels einer nicht näher definierten 5-Punkte-Skala	Zusätzliche Oxprenolol-Gabe führte weder subjektiv noch objektiv zu einer Verminderung des Tremors. Die Konzentration freier und konjugierter Katecholamine im 24-Std.-Urin zeigte große Schwankungen und war in der Placebo- und Oxprenolol-Gruppe gleich.	Oxprenolol beeinflusse das klinische Bild der Parkinson'schen Erkrankung nicht.

TABELLE 4

Autoren	Patienten Anzahl	Alter	♂	♀	Diagnose	Art der Untersuchung	Medikation Pharmakon Dosierung (pro die) Applikationsform	Dauer	Prämedikation und sonstige Medikation	Nebenwirkungen	Methodik	Ergebnisse	Schlußfolgerungen der Autoren
WINKLER, YOUNG 1971 (148)	25	?	?	?	Essentieller Tremor (bei einigen Patienten dürfte es sich um einen monosymptomatischen Parkinson-Tremor behandelt haben)	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, 3 x 40 mg, oral	2 Wochen	?	geringfügig (genaue Angaben fehlen)	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher, Objektive Untersuchung durch Handschriftproben und Akzellerometrie	Bei 20 Patienten (= 80 %) wurde subjektiv und objektiv eine "gute" bis "ausgezeichnete" Besserung des Tremors beobachtet, bei 4 Patienten nur eine objektive, bei einem Patienten keine Besserung.	Mit Propranolol stehe das erste Pharmakon zur Behandlung des Essentiellen Tremors zur Verfügung, das nicht sedierend wirke und nicht mit dem Risiko eines Alkoholismus behaftet sei.
SEVITT 1971 (133)	6	66 - 84	3	3	Seniler Tremor (1), Essentieller Tremor (2), nicht klassifizierter Tremor (1), Parkinson-Tremor (2)	Offene Studie	Propranolol, 30 - 120 mg, oral Prenylamin, 2 x 60 mg, oral Propranolol, 2 x 40 mg, oral	?	Bei den Parkinson-Patienten kombinierte Behandlung mit Benztropin, Somit keine Angaben.	?	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher.	Bei den Patienten mit Senilem und Essentiellem Tremor fand sich eine deutliche Besserung. In den Parkinson-Fällen zeigte sich nach alleiniger Behandlung mit einem der beiden Medikamente nur eine geringfügige, nach kombinierter Therapie mit Propranolol und Benztropin eine befriedigende Besserung des Tremors.	Propranolol wirke besser auf den Essentiellen und Senilen Tremor als auf den Parkinson-Tremor. Die günstige Wirkung auf den Essentiellen und Senilen Tremor bezeichtige zu weiteren Studien.
PAKKENBERG 1972 (123)	12	56 - 78	?	?	Essentieller Tremor (8), Parkinson-Tremor (4, 1 bis 2 Jahre als Essentieller Tremor fehldiagnostiziert)	Offene Studie	Propranolol, 120 mg, oral	2 Jahre	?	?	?	In den 8 Fällen von Essentiellem Tremor kam es zu einer Abschwächung des Tremors (bei 6 Patienten um mehr als 50 %, bei 2 Patienten um 25 bis 50 %). Bei den 4 Parkinson-Patienten, bei denen zunächst die Fehldiagnose eines Essentiellen Tremors gestellt worden war, zeigte Propranolol keine Wirkung.	keine
GILLIGAN, VEALE und WODAK 1972 (46)	16	?	?	?	Essentieller Tremor (9), Parkinson-Tremor (7)	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, 120 bis 240 mg, oral	2 Wochen	Bei den Patienten mit Essentiellem Tremor keine, Bei 6 der Parkinson-Patienten Dauertherapie mit L-Dopa, bei einem mit Amantidin	Abnahme der Herzfrequenz, Schlaflosigkeit, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Dyspnoe. Alle Nebenwirkungen waren leicht und reversibel.	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher, Objektive Untersuchung durch Handschriftproben, Spiralen-Zeichnungen und EMG.	Subjektiv zeigten 9 Patienten (56 %) eine Besserung des Tremors durch Propranolol. Bei den Schreibproben wurde das gleiche Ergebnis erhalten. In den EMG-Untersuchungen zeigten 7 Patienten eine objektive Besserung. 5 dieser 7 Patienten hatten einen Parkinson-Tremor.	Eine günstige Beeinflussung des Parkinson-Tremors sei möglicherweise nur bei hohen Dosierungen von Propranolol zu erzielen. Der therapeutische Effekt weise eine große zeitliche und interindividuelle Variabilität auf, deren Ursache nicht bekannt sei.
MURRAY 1973 (107)	12	?	?	?	Essentieller Tremor	Offene Studie	Propranolol, initial 3 x 20 mg, nach einer Woche 3 x 40 mg, oral	4 bis 12 Monate	?	keine ernsten Nebenwirkungen	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher	Bei 8 Patienten (= 50 %) wurde eine "ausgezeichnete", bei den übrigen 8 eine "gute" Besserung des Tremors beobachtet, die 8 bis 10 Tage nach Behandlungsbeginn eintrat.	Propranolol sei ein vielversprechendes Therapeutikum des Essentiellen Tremors.
BALLA 1973 (3)	7	?	?	?	Essentieller Tremor	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, 120 mg, vermutlich oral	4 Wochen, im wöchentlichem Wechsel mit Placebo	?	?	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher, Handschriftenproben	In der dritten und vierten Behandlungswoche wurde sowohl unter Placebo wie auch unter Propranolol eine Verminderung des Tremors beobachtet.	Der Effekt von Placebo und Propranolol auf den Essentiellen Tremor unterscheide sich nicht, Propranolol sei daher nicht zu seiner Behandlung geeignet.
DUPONT, HANSEN und DALBY 1973 (34)	33	20 - 80	28	5	Essentieller Tremor (7), Essentieller (hereditärer) Tremor (26)	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, initial 3 x 10 mg, gesteigert auf 3 x 40 mg, oral	4 Monate, in 2-monatlichem Wechsel mit Placebo, ambulant	4 der Patienten standen unter Dauertherapie mit Barbituraten oder Diazepam, 12 bzw. 15 der Patienten waren vorher mit Anti-Parkinson- bzw. mit Sedativa behandelt worden, Bei 19 der Patienten hatte Alkohol einen Tremor-vermindernden Effekt.	Schlaflosigkeit, Bradykardie, bei einem Patienten partieller AV-Block, der zur Absetzung der Propranolol-Therapie veranlaßte, Die übrigen Nebeneffekte (Kopfschmerzen, Schwitzen, Diarrhoe) wurden unter Placebo und Propranolol gleich häufig beobachtet und verschwanden nach Absetzen der Therapie.	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher, Handschriftenproben, Zeichentests, Nadelbrett-Test	Das Ergebnis war bei den beiden Gruppen, denen zuerst für 2 Monate Propranolol bzw. Placebo gegeben wurde, unterschiedlich. Placebo verminderte den Tremor weniger stark und weniger anhaltend als Propranolol. Der Tremor verschwand oder verminderte sich vor allem bei jüngeren Patienten, während bei älteren Patienten häufig keine Veränderung des Tremors zu beobachten war.	Die Resultate würden frühere Ergebnisse bestätigen, denen zufolge Propranolol den Essentiellen Tremor vermindere. Dies treffe vor allem für jüngere Patienten zu. In objektiven Tests sei der Propranolol-Effekt ebenso groß wie der von Placebo, halte jedoch dauernd an, während der Placebo-Effekt wieder verschwinde.
FOSTER, LONGLEY STEWART-WYNNE 1973 (43)	18	?	?	?	Essentieller Tremor	? (nicht doppelblind)	Propranolol, initial 60 mg, ab der dritten Woche 120 mg, vermutlich oral	4 Wochen	?	4 Patienten beendeten die Behandlung vorzeitig wegen ungenannter Nebeneffekte.	Klinische Beurteilung, Akzellerometrie	Der Tremor war bei den 14 Patienten, welche die Untersuchung beendeten, nicht signifikant vermindert.	Propranolol beeinflusse den Essentiellen Tremor nicht.
MORGAN, HEWER und COOPER 1973 (105)	10	41 - 77	6	4	Essentieller Tremor	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, Einzeldosis von 40 mg, oder 3 x 40 mg, oral	2 bis 4 Std. nach Einzeldosis, bzw. 4 Wochen, im wöchentlichen Wechsel mit Placebo, ambulant	keine	Müdigkeit, Depression, Diarrhoe, Bradykardie (bei 2 Patienten; bei einem mußte deswegen die Therapie abgebrochen werden)	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher, Handschriftenproben, Zeichentests, Akzellerometrie	2 und 4 Stunden nach einer Einzelgabe von Propranolol war bei 4 bzw. 3 von 5 Patienten der Tremor um 50 bzw. 25 % reduziert. Bei Dauertherapie verminderte Propranolol das Tremor stärker als Placebo.	Obwohl nur wenige Patienten untersucht worden seien, machten die Ergebnisse es wahrscheinlich, daß Propranolol den Essentiellen Tremor vermindere.
SEVITT 1974 (124)	17	50 - 90	9	8	Essentieller Tremor (9), Seniler Tremor (8)	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, steigende Dosierung (3 d 80 mg, 4 d 120 mg, 7 d 160 mg, 2 Wochen Pause) Benzhexol (7 d 6 mg, 7 d 15 mg) oder Reihenfolge der beiden Medikamente umgekehrt, vermutlich oral	2 Wochen	?	Bei einem Patienten wurde der Versuch wegen Übelkeit abgebrochen, bei einem weiteren wegen Verstärkung des Tremors unter Benzhexol. Ansonsten nur geringe Nebeneffekte	Ordnung von Handschrift- und Zeichen-Proben nach Klarheit durch einen Handschriftexperten	Bei allen Patienten war nach zweitwöchiger Behandlung mit Propranolol die Lesbarkeit der Schreibproben verbessert, dagegen nur bei 7 Benzhexol-behandelten Patienten. Bei 12 von 14 Patienten war die Lesbarkeit nach Propranolol besser als nach Benzhexol.	Propranolol sei das beste Medikament, das für eine erfolgreiche Behandlung des Essentiellen Tremors verfügbar sei.
SWEET, BLUMBERG, LEE und McDOWELL 1974 (139)	9	37 - 81	4	5	Essentieller Tremor	Gekreuzter Doppelblind-Versuch (stationär) und offene Studie (ambulant)	Propranolol, 3 x 20 mg und 3 x 40 mg für je 4 d (stationär), ambulant Erhöhung der Dosis bis auf 320 mg oral	8 Tage stationär bis 6 Wochen ambulant	vermutlich keine	Abnahme der Herzfrequenz im Mittel um 12/min, und um 21/min, bei der höchsten Dosierung. Bei einigen Patienten Ängstlichkeit und agitiert-depressive Verstimmung.	Subjektive Beurteilung die durch Patienten und die Untersucher, Handschriftenproben, Zeichen-Tests	Bei einem der 7 im Doppelblindversuch untersuchten Patienten verminderte sich der Tremor, bei 3 weiteren von insgesamt 9 Patienten verminderte sich der Tremor nach ambulanter Erhöhung der Dosis auf 320 mg.	Die enttäuschenden Ergebnisse stünden im Gegensatz zu den ermutigenden Resultaten anderer Autoren. Trotzdem sei bei Patienten mit eindeutig diagnostiziertem Essentiellem Tremor ein Therapie-Versuch mit Propranolol angezeigt.
WINKLER und YOUNG 1974 (148)	24	21 - 79	11	13	Essentieller Tremor	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, 60 bis 240 mg, im Mittel 120 mg, oral, ambulant	2 Wochen	Medikation aus anderer Indikation wurde beibehalten.	Übelkeit, Sodbrennen, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher, Handschriftenproben, Akzellerometrie	1 bis 2 Tage nach Beginn der Propranolol-Therapie zeigten 80 % der Patienten subjektiv eine deutliche Verminderung des Tremors. Die Tremor-Amplitude nahm um 25 bis 30 % ab, die Frequenz änderte sich nicht. Der therapeutische Effekt verschwand 1 bis 2 Tage nach Absetzen der Medikation. Placebo-Gabe war wirkungslos.	Propranolol vermindere die Amplitude des Essentiellen Tremors deutlich, beseitige ihn jedoch nicht vollständig. Bei Beachtung der Kontraindikationen sei Propranolol ein bemerkenswert effektives Medikament zur Behandlung des Essentiellen Tremors.
YOUNG, GROWDON und SHAHANI 1975 (145)	8 4	? ?	? ?	? ?	Essentieller Tremor (8) Gesunde Versuchspersonen (4)	Offene Studie	Propranolol, 0,2 mg/min, über 5 bis 25 min, i.v. oder i.a, 120 bis 240 mg oral; Isoproterenol, 0,2 µg/min für 5 min., i.v. oder i.a. (einzeln oder kombiniert)	Infusion bis zu 30 min, Orale Propranolol-Gabe länger als 2 Tage	Die orale Propranolol-Therapie wurde 3 Tage vor den Infusionsversuchen abgesetzt, Ansonsten keine Angaben	keine	EKG, Akzellerometrie	Isoproterenol-Infusion erhöhte die Tremor-Amplitude bei Kontrollpersonen und Patienten mit Essentiellem Tremor in gleicher Weise. Der Effekt trat 1 min, nach Infusionsbeginn auf und verschwand 10 bis 15 min, nach Infusionsende. Bei intravenöser Applikation war der Tremor an beiden oberen Extremitäten erhöht, bei Infusion in die Arteria brachialis nur an dem infundierten Arm. Intravenöse und intraarterielle Propranolol-Gabe hob den isoproterenol-induzierten Tremor innerhalb von Minuten auf, beeinflußte den vorher vorhandenen Physiologischen oder Essentiellen Tremor jedoch nicht. Orale Propranolol-Gabe verminderte bei allen Patienten die Amplitude des Essentiellen Tremors 1 bis 2 Tage nach Behandlungsbeginn.	Chronische orale Propranolol-Gabe sei zur Behandlung des Essentiellen Tremors sehr geeignet. Der primäre Angriffspunkt des Propranolols sei nicht peripher gelegen, sondern möglicherweise im ZNS. Der zentrale Angriffspunkt könnte an adrenergen Synapsen zu suchen sein, auf der sukzedierenden Wirkung beruhen oder durch einen Metaboliten des Propranolols vermittelt werden, der zentral angreife oder peripher, nicht-adrenerge Rezeptoren beeinflusse.
TERÄVÄINEN, FOGELHOLM und LARSEN 1976 (133)	21	15 - 60	11	10	Essentieller Tremor	Gekreuzter Doppelblind-Versuch	Propranolol, 120 mg, oral	5 bis 6 Tage	keine	Migräne, Nervosität, Schlaflosigkeit, Palpitationen, Kopfschmerzen, Die Nebenwirkungen waren gering.	Subjektive Beurteilung durch die Patienten, Messung der Tremor-Frequenz und Amplitude.	Ca. 70 % der Patienten zeigten eine subjektive und objektive Verminderung des Tremors. Die Tremor-Frequenz wurde nicht beeinflußt. Propranolol verminderte die Variabilität der Amplitude. Die "maximal-Amplitude", "Minimal-Amplitude" und das "Amplituden-Mittel" waren nach Propranolol stärker vermindert als nach Placebo. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Eine deutliche Besserung zeigte sich nur bei 3 der 21 Patienten. Das Behandlungsergebnis war bei älteren Patienten und bei geringer Tremor-Frequenz besser als bei jüngeren Patienten und höherer Tremor-Frequenz.	Placebo vermindere die Tremor-Amplitude bei Patienten mit Essentiellem Tremor fast ebenso stark wie Propranolol. Daher könne der geringe Propranolol-Effekt nur in einer Untersuchung an einer großen Patientenzahl statistisch gesichert werden.

TABELLE 5

Autoren	Anzahl	Patienten m	w	Diagnose	Art der Untersuchung	Medikation Pharmakon Dosierung (pro die) Applikationsform	Dauer	Prinzipielle oder wichtige Medikation	Nebenwirkungen	Methodik	Ergebnisse	Schlußfolgerungen der Autoren
[illegible] (79)					Therapeutische Beobachtung	Propranolol, 30 bis 80 mg, oral	mehrere Jahre	Lithium-Salze, tricyclische Antidepressiva	?	?	Unter Propranolol-Behandlung verminderte sich der Tremor meist soweit, daß er nicht mehr als störend empfunden wurde, verschwand jedoch nicht vollständig. Bei Patienten, die kombiniert mit Lithium und tricyclischen Antidepressiva behandelt wurden, beeinflußte Propranolol den Tremor nicht.	Die Ergebnisse seien ermutigend und sollten unter kontrollierten Bedingungen nachgeprüft werden.
FLORU 1971 (68)	10	2	8	Idiopathischer Tremor (6), rhythmusstörende endogene Depression (2), emotionale neurotische Depression (1), manifeste schizoaffektive Psychose (1)	Offene Studie	Propranolol, 80 mg, oral	1 bis 4 Wochen	Lithium-Salze, tricyclische Antidepressiva (5), Plasma-Lithium über 0,65 mval/l. Anamnese keine Angabe	keine	Subjektive Beurteilung, Handschriftproben, Zeichentests	Bei 8 der 10 Patienten mit Lithium-induziertem Tremor wurden gute (3) und sehr gute (5) Ergebnisse erreicht. Bei den 5 Fällen mit sehr gutem Ergebnis verschwand der Tremor vollständig und kehrte nach Absetzen der vierwöchigen Propranolol-Behandlung nicht wieder. Die 5 Patienten, bei denen sich der Tremor nur gering oder gar nicht besserte, erhielten gleichzeitig tricyclische Antidepressiva. Der psychogene Tremor wurde durch Propranolol nicht beeinflußt.	Der Effekt von Propranolol auf den Lithium-bedingten Tremor sollte im Doppelblindversuch an einem größeren Patientengut untersucht werden.
	5	?	?	Psychogener Tremor (5)								
EHRE, BAASTRUP and SCHOU 1970 (70, 71)	10	?	?	Schwerer Rindtremor	Gekreuzter Rindversuch	Propranolol, 30 bis 80 mg, oral	2 mal 2 Wochen im 2-wöchentlichen Wechsel mit Placebo	Lithium-Salze	keine	Subjektive Beurteilung durch die Patienten in einer vier-Punkte-Skala	5 Patienten beobachteten in beiden Versuchsperioden eine Verminderung des Tremors unter Propranolol, 3 Patienten in jeweils einer und 2 Patienten in keiner Versuchsperiode. Die Wirkung trat 1/2 bis 1 Std. nach Propranolol-Gabe ein und bestand in einer Verringerung der Intensität des Tremors, die von den Patienten als deutliche Erleichterung empfunden wurde.	Propranolol sei zur Therapie des Lithium-induzierten Tremors recht geeignet. Patienten mit störendem Tremor könnten das Medikament je nach Bedarf einnehmen.
FLORU, FLORU and TEGELER 1974 (69)	20	20	0	20	Phrenische Depression (7), Manie (7), Epilepsie, Zyklothymie (3), schizoaffektive manifeste oder depressive Psychosen (3)	Offene Studie	Pindolol, 15 mg, oral Practolol, 200 mg, oral	im Mittel 3 Wochen, maximal 6 Wochen	Lithium-Salze (Plasma-Lithium 0,8 bis 1,2 mval/l), Tranquilizer und Sedative (16), Neuroleptika (5), Thymoleptika (6), andere Mittel (7)	Müdigkeit (2), Schwindel (2)	Subjektive Beurteilung durch die Patienten und die Untersucher, Handschriftenprobe, Zeichentests, Auswertung nach einer drei-Punkte-Skala	Bei 6 der 10 mit Pindolol behandelten Patienten verschwand der Tremor vollständig und dauerhaft, bei weiteren 3 Patienten kam es zu einer Verminderung des Tremors. = Unter Practolol zeigte sich bei 2 von 10 Patienten ein vollständiges und dauerhaftes Verschwinden des Tremors und bei weiteren 7 Patienten eine Tremor-Verminderung. Wurden Practolol-behandelte Patienten auf Pindolol umgestellt, so verminderte sich der Tremor weiter. Bei 6 Patienten verschwand der Effekt nach einigen Behandlungstagen, stellte sich jedoch nach erneuter Medikation im Anschluß an eine drei-tägige Unterbrechung wieder ein.	Der Lithium-induzierte Tremor werde durch ß-Rezeptoren-Blocker vermindert. Die bessere Wirkung des Pindolols beruhe möglicherweise darauf, daß es die Blut-Hirn-Schranke zu passieren vermöge. Der Effekt von ß-Rezeptoren-Blockern auf den Lithium-induzierten Tremor sollte im Doppelblind-Versuch weiter analysiert werden.
[illegible] 1971 (191)					Therapeutische Beobachtung	Propranolol, Dosierung ?	?	Lithium-Salze	?	?	Propranolol-Gabe beeinflußte den Lithium-induzierten Tremor nicht.	keine
[illegible] 1973 (48)		?	-	Epilepsie Zyklothymie	Therapeutische Beobachtung	Propranolol, 30 mg, oral	ca. 3 Monate	Lithium-Salze (Plasma-Lithium 0,6 bis 0,9 mval/l)	?	Subjektive Beurteilung	Innerhalb einer Woche nach Propranolol-Gabe verschwand der zuvor grobschlägige Tremor vollständig und kehrte auch nicht in störendem Ausmaß wieder.	Aus dieser Einzelbeobachtung können keine Schlußfolgerungen gezogen werden; sie zeige jedoch, daß Propranolol bei einzelnen Patienten den Lithium-induzierten Tremor abschwächen könne.
KELLETT, METCALFE, [illegible] (76)	15	?	?	Affektive Erkrankung (15)	Gekreuzter Rindversuch	Propranolol, 40 mg, oral, Practolol, 120 mg, oral	einmalige Gabe	Lithium-Salze	?	Zeichentest	90 min. nach einmaliger Gabe von Propranolol bzw. Practolol war bei 8 bzw. 10 von 15 Patienten der Tremor gegenüber Placebo verstärkt (-), bei 6 bzw. 4 Patienten unverändert und bei 1 bzw. 2 Patienten vermindert.	Einmalige Gabe von ß-Rezeptoren-Blockern verstärke den Lithium-induzierten Tremor unter den Versuchsbedingungen eines von einer Kontrollperson beaufsichtigten Versuches. Es sei daher wenig wahrscheinlich, daß der Tremor bei Lithium-Therapie auf adrenergen Mechanismen beruhe.
SCHOU 1972 (161)	50	?	?	?	Therapeutische Beobachtung	Propranolol, 25 bis 100 mg, (bei Bedarf) oral	ca. 2 Jahre (?)	Lithium-Salze	?	Subjektive Beurteilung durch die Patienten	Die Patienten gaben eine Besserung des von ihnen als lästig empfundenen Tremors an.	Bei einem Lithium-induzierten Tremor sei zu überprüfen, ob die Lithium-Dosierung reduziert oder ob das Lithium nicht gleichmäßig über den Tag verteilt, sondern in Form von Retard-Präparaten in Form einer hohen Abenddosis bei geringer Morgendosis gegeben werden könne. Bei Erfolglosigkeit derartiger Maßnahmen sei eine Anwendung von ß-Rezeptoren-Blockern in Betracht zu ziehen. Hierbei sei nicht eine feste Dosierung zu verordnen, sondern auf Grund der Abhängigkeit des Tremors von affektiv-emotionalen Faktoren nur bei Bedarf einzunehmen.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1) ABRAMSKY O., CARMON A., LAVY S.:
Combined treatment of parkinsonian tremor with propranolol and levodopa.
J. Neurol. Sci. 14: 491-494 (1971)

2) AHLQUIST R. P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153: 586-600 (1948)

3) BALLA J. I.: Treatment of essential tremor with propranolol.
Lancet 1: 205 (1973)

4) BARBEAU A., MURPHY G. F., SOURKES T. L.:
Excretion of dopamine in disease of basal ganglia.
Science 133: 1706-1707 (1961)

5) BARBEAU A.: L-Dopa therapy in Parkinson's disease. A critical review of nine years experience.
Canad. Med. Ass. J. 101: 791-800 (1969)

6) BARCROFT H., PETERSON E., SCHWAB R. S.:
Action of adrenaline and noradrenaline on the tremor in parkinson's disease.
Neurology (Minneap.) 2: 154-160 (1952)

7) BAUGHAM F. A., HIGGENS J. V., MANN J. D.:
Sex chromosome anomalies and essential tremor.
Neurology (Minneap.) 23: 623-625 (1973)

8) BENEDIKT M.: (übersetzt in Wolf J. K.)
The Classical Brain Stem Syndromes.
Springfield, Ill., Charles C. Thomas (1971)

9) BERNHEIMER H., BIRKMAYER W., HORNYKIEWICZ O.:
Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom.
Klin. Wschr. 39: 1056-1059 (1961)

10) BERTRAND C., HARDY J., MOLINA-NEGRO P., MARTINEZ S. N.:
Tremor of attitude.
Conf. Neurol. 31: 37-41 (1969)

11) BERTRAND C., HARDY J., MOLINA-NEGRO P., MARTINEZ S. N.:
Optimum physiological target for the arrest of tremor.
In: Third Symposium of Parkinson's Disease (Gilligan, F. J. u. Donaldson I. M. L., Hrsg.) Livingstone, Edinburgh, S. 251-259 (1969)

12) BIRKMAYER W., HORNYKIEWICZ O.:
Der L-3, 4-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese.
Wien. Klin. Wschr. 73: 787-788 (1961)

13) BLACK J. W., CROWTHER A. F., SHANKS R. G., SMITH L. H., DORNHORST A. C.:
A new adrenergic beta receptor antagonist.
Lancet 1: 1080-1081 (1964)

14) BLACKER H. M., BERTRAND C., MARTINEZ N., HARDY J., MOLINA-NEGRO P.:
Hypotonia accompanying the neurosurgical relief of essential tremor.
J. Nerv. Ment. Dis. 147: 49-55 (1968)

15) BODECHTEL G. (Hrsg.):
Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder.
G. Thieme, Stuttgart (3. Aufl.) (1974)

16) BONN J. A., TURNER P.:
D-Propranolol and anxiety.
Lancet 1: 1355-1356 (1971)

17) BONN J. A., TURNER P., HICKS D. C.:
Beta-adrenergic-receptor blockade with practolol in the treatment of anxiety.
Lancet 1: 814-815 (1972)

18) BOWMAN C. W., ZAIMIS E.:
The effect of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on skeletal muscle contractions in the cat.
J. Physiol. (Lond.) 144: 92-107 (1958)

19) BOWMAN W. C., RAPER C.:
Effects of sympathomimetic amines on neuromuscular transmission.
Brit. J. Pharmac. Chemother. 27: 313-331 (1966)

20) BOWMAN W. C., NOTT M. W.:
Actions of some sympathomimetic bronchodilator and beta-adrenoceptor blocking drugs on contractions of the cat soleus muscle.
Brit. J. Pharmacol. 38: 37 (1970)

21) BRIMBLECOMBE R. W., PINDER R. M.:
Tremors and Tremorogenic Agents.
Scientechnica Publ., Bristol (1972)

22) BRITTAIN R. T., JACK D., RITCHIE A. C.:
Recent ß-adrenoceptor stimulants.
Adv. Drug. Res. 5: 197 (1970)

23) BRUMLIK J., YAP C.-B.:
Normal Tremor: A Comparative Study.
Charles C. Thomas, Springfield, Ill. (1970)

24) CALMA L., KIDD G. L.:
The effect of adrenaline on muscle spindles in cat.
Arch. Ital. Biol. 100: 381-393 (1962)

25) CONSTAS C.: The effects of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on parkinsonian tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 25: 116-121 (1962)

26) COOPER I. S.: Surgical treatment of the dyskinesias in involuntary movement disorders.
Harper u. Row, New York (1969)

27) COTZIAS G. C., WOERT M. H. van, SCHIFFER L. M.:
Aromatic amino acids and modification of parkinsonism.
New Engl. J. Med. 276: 374-379 (1967)

28) COTZIAS G. C.: Levodopa in the treatment of parkinsonism.
J. Amer. Med. Ass. 218: 1903-1908 (1971)

29) COWELL T. K., MARSDEN C. D., OWEN D. A. L.:
Objektive measurement of parkinsonian tremor.
Lancet 2: 1278-1279 (1965)

30) CRITCHLEY E.:
Clinical manifestations of essential tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35: 365-372 (1972)

31) CRITCHLEY M., GREENFIELD J. G.:
Olivio-ponto-cerebellar atrophy.
Brain 71: 343-364 (1948)

32) CRITCHLEY M.:
Observations on essential (heredo-familial) tremor.
Brain 72: 113-139 (1949)

33) DAVIS C. H. jr., KUNKLE E. C.:
Benign essential (heredo-familial) tremor.
Arch. Int. Med. 97: 808-816 (1951)

34) DUPONT E., HANSEN H. J., DALBY M. A.:
Treatment of benign essential tremor with propranolol.
Acta Neurol. Scand. 49: 75-84 (1973)

35) EHRINGER H., HORNYKIEWICZ O.:
Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems.
Klin. Wschr. 38: 1236-1239 (1960)

36) ELBLE R., RANDALL J. E.:
Motor-unit activity responsible for 8- to 12-Hz component of human physiological finger tremor.
J. Neurophysiol. 39: 370-383 (1976)

37) ERBSLÖH F.: Atrophisierende Prozesse.
In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheiten (G. Bodechtel, Hrsg.)
G. Thieme, Stuttgart, S. 607-716 (1974)

38) FAHN S.: Differential diagnosis of tremors.
Med. Clin. N. Amer. 56: 1363-1375 (1972)

39) FLORU L.: Klinische Behandlungsversuche des lithiumbedingten Tremors durch einen ß-Rezeptorantagonisten (Propranolol).
Int. Pharmacopsychiat. 6: 197-222 (1971)

40) FLORU L., FLORU L., TEGELER J.:
Therapeutische Bedeutung der ß-Rezeptorenblockade bei lithiumbedingtem Tremor.
Med. Welt 25: 450-452 (1974)

41) FOLEY J.: Diskussionsbemerkung zu einem Vortrag von Winkler u. Young (142).
Trans. Amer. Neurol. Ass. 96: 67-68 (1971)

42) FOLEY T. H., MARSDEN C. D., OWEN D. A. L.:
Evidence for a direct peripheral effect of adrenaline on physiological tremor in man.
J. Physiol. (Lond.) 189: 65P-66P (1967)

43) FOSTER J. B., LONGLEY B. P., STEWART-WYNNE E. G.:
Propranolol in essential tremor.
Lancet 1: 1455 (1973)

44) FRIES H.: Experience with lithium carbonate treatment at a psychiatric department in the period 1964-1967.
Acta Psychiat. Scand., Suppl. 207: 41-48 (1969)

45) FURCHGOTT R. F.:
The classification of adrenoceptors (adrenergic receptors). An evaluation from the standpoint of receptor theory.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie.
Band XXXIII: Catecholamines
(H. Blaschko u. E. Muscholl, Hrsg.)
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 283-335 (1972)

46) GILLIGAN B. S., VEALE J. L., WODAK J.:
Propranolol in the treatment of tremor.
Med. J. Aust. 1: 320-322 (1972)

47) GODWIN-AUSTEN R. B., FREARS C. C., BERGMANN S., PARKES J. D., KNILL-JONES R. P.:
Combined treatment of parkinsonisms with L-dopa and amantadine.
Lancet 2: 383-385 (1970)

48) GODWIN-AUSTEN R. B., FREARS C. C., BERGMANN S.:
Incidence of side-effects from levodopa during the introduction of treatment.
Brit. Med. J. 1: 267-268 (1971)

49) GOLNEY R. D., GLEW E. F.:
Lithium-induced tremor.
Med. J. Aust. 1: 256 (1975)

50) GOODMAN L. S., GILMAN A. (Hrsg.):
The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5. Aufl. Macmillan Publ. Co., New York (1975)

51) GOODWIN F. K.:
Psychiatric side effects of levodopa in man. J. Amer. Med. Ass. 218: 1915-1920 (1971)

52) GRAHAM J. D. P.:
Static tremor in anxiety states. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 8: 57-60 (1945)

53) GRANIT R., PASCOE J. E., STEG G.:
The behavior of tonic alpha and gamma motoneurons during stimulation of recurrent collaterals. J. Physiol. (Lond.) 138: 381-400 (1957)

54) GRANIT R.: Neuromuscular interaction in postural tone of the cat's isometric soleus muscle. J. Physiol. (Lond.) 143: 387-402 (1958)

55) GRANVILLE-GROSSMAN, K. L., TURNER P.:
The effect of propranolol on anxiety. Lancet 1: 788-790 (1966)

56) GRANVILLE-GROSSMAN K. L.:
Propranolol, anxiety and the nervous system. Brit. J. Clin. Pharmac. 1: 361-363 (1974)

57) GREENBLATT D. J., SHADER R. I.:
On the psychopharmacology of beta adrenergic blockade. Curr. Ther. Res. 14: 615-625 (1972)

58) GROSSMAN W., ROBIN N. I., JOHNSON L. W., BROOKS H., SELENKOW H. A., DEXTER L.:
Effects of beta blockade on the peripheral manifestation of thyrotoxicosis. Ann. Intern. Med. 74: 875-879 (1971)

59) HALLIDAY A. M., REDFEARN J. W. T.:
An analysis of the frequencies of finger tremor in healthy subjects. J. Physiol. (Lond.) 134: 600-611 (1956)

60) HALLIDAY A. M., REDFEARN J. W. T.:
Finger tremor in tabetic patients and its bearing on the mechanism producing the rhythm of physiological tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21: 101-108 (1958)

61) HARDMAN J. G., BEAVO J. A., GRAY J. P., CHRISMAN T. D., PATTERSON W. D., SUTHERLAND E. W.:
The formation and metabolism of cyclic GMP.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 185: 27-35 (1971)

62) HASSLER R.: Zur pathologischen Anatomie des senilen und des parkinsonistischen Tremor.
J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 49: 193-230 (1939)

63) HASSLER R.: Anatomie des Thalamus.
In: Einführung in die stereotaktischen Operationen.
Bd. I:(G. Schaltenbrand u. P. Bailey, Hrsg.)
G. Thieme, Stuttgart, S. 232 (1959)

64) HERRING A. B.:
Action of pronethalol on parkinsonian tremor.
Lancet 2: 892 (1964)

65) HERSKOVITS E., BLACKWOOD W.:
Essential (familial, hereditary) tremor: a case report.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32: 509-511 (1969)

66) HIMMS-HAGEN J.:
Effects of catecholamines on metabolism.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie.
Bd. XXXIII: Catecholamines
(H. Blaschko u. E. Muscholl, Hrsg.)
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 363-462 (1972)

66a) HODGSON H. J. F., MARSDEN C. D., MEADOWS C. F.:
The effect of adrenaline on the response to muscle vitration in man.
J. Physiol. (Lond.) 200: 98P-99P (1969)

67) HOEHN M. M., YAHR M. D.:
Parkinsonism: onset, progression and mortality.
Neurology (Minneap.) 17: 427-442 (1967)

68) HUGHES R. C. et al. :
Levodopa in parkinsonism: The effects of withdrawal of anticholinergic drugs.
Brit. Med. J. 2: 487-491 (1971)

69) JACKSON R., CRAWFORD C. O., PEEL J. S. :
Oxprenolol in Parkinson's disease.
New Zealand Med. J. 74: 246-247 (1971)

70) JAGER B. V., KING T. :
Hereditary tremor.
Arch. Int. Med. 95: 788-793 (1955)

71) JARRETT D. B., SERREY J., BURROWS G. D. :
Lithium-induced tremor.
Med. J. Aust. 1: 21 (1975)

72) JEFFERSON J. W. :
Beta-adrenergic receptor blocking drugs in psychiatry.
Arch. Gen. Psychiat. 31: 681-691 (1974)

73) JOHNSON G. : The recognition and management of anxiety states.
Med. J. Aust. 2: 643-645 (1975)

74) JOHNSON G., SINGH B. :
Controlled evaluation of beta blocking agent oxprenolol in anxiety.
10th Congress, Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Quebec, 4. bis 9. Juli 1976, Abstr. Vol. 198 (1976)

75) KELLETT J. M., METCALFE M., BAILEY J., COPPEN A. J. :
Beta blockade in lithium tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38: 719-721 (1975)

76) KIRK L., BAASTRUP P. C., SCHOU M. :
Propranolol and lithium-induced tremor.
Lancet 1: 839 (1972)

77) KIRK L., BAASTRUP P. C., SCHOU M. :
Propranololbehandlung bei Lithiumtremor.
Nervenarzt 44: 657-658 (1973)

78) KIRK L., BAASTRUP P. C., SCHOU M. :
Propranolol treatment of lithium-induced tremor.
Landet 2: 1086-1087 (1973)

79) KISSEL P., TRIDON P., ANDRE J. M.:
Levodopa-propranolol therapy in parkinsonian tremor.
Lancet 1: 403-404 (1974)

80) KLEVANS L. R., KOVACS J. L., KELLY R.:
Central effect of beta adrenergic blocking agents on arterial blood pressure.
J. Pharmacol. Exptl. Ther. 196: 389-395 (1976)

81) KÖNIG L.: Lithiumtremor-Kombinationsbehandlung mit Beta-Rezeptorenblockern ?
Psychiat. Neurol. Med. Psychol. (Lpz.) 27: 720-724 (1975)

82) KUSUMI Y.: Dis. Nerv. Syst. 32: 853-854 (1971)

83) LANCE J. W., SCHWAB R. S., PETERSON E. A.:
Action tremor and the cogwheel phenomenon in parkinsonian's disease.
Brain 86: 95-110 (1963)

84) LANDS A. M., ARNOLD A., McAULIFF J. P., LUDUENA F. P., BROWN T. G. jr.:
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature (Lond.) 214: 597-598 (1967)

85) LANDS A. M. et al.:
Differentiation of receptors responsive to isoproterenol.
Life Sci. 6: 2241 (1967)

86) LARSSON T., SJÖGREN T.:
Essential tremor. A clinical and genetic population study.
Acta Psychiat. Scand. 36 (Suppl. 144): 1 (1960)

87) LINDQVIST T.: Acta Med. Scand. 108: 580 (1941)

88) LINKE D.: The silent period in human intrinsic tongue muscles.
Pflügers Arch. 362: R35 (1976)

89) LIPPOLD O. C. D., REDFEARN J. W. T., VUCO J.:
The rhythmical activity of groups of motor units in the voluntary contraction of muscle.
J. Physiol. (Lond.) 137: 473-487 (1957)

90) LIPPOLD O. C. D.:
Origin of the alpha rhythm.
Nature 226: 616-618 (1970)

91) MARLEY E., STEPHENSON J. D.:
Central actions of catecholamines.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie.
Bd. XXXIII: Catecholamines
(H. Blaschko u. E. Muscholl, Hrsg.)
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 463-537
(1972)

92) MARSDEN C. D., FOLEY T. H., OWEN D. A. L., McALLISTER R. G.:
Peripheral ß-adrenergic receptors concerned with tremor.
Clin. Sci. 33: 53-65 (1967)

93) MARSDEN D. C., OWEN D. A. L.:
The effect of adrenaline on physiological tremor in man.
J. Physiol. (Lond.) 188: 40P-41P (1967)

94) MARSDEN C. D., GIMLETTE T. M. D., McALLISTER R. G., OWEN D. A. L., MILLER T. N.:
Effect of ß-adrenergic blockade on finger tremor and Achilles reflex time in anxious and thyrotoxic patients.
Acta Endocrinol. 57: 353-362 (1968)

95) MARSDEN C. W.:
Propranolol in neurocirculatory asthenia and anxiety.
Postgrad. Med. J. 47: 100-103 (1971)

96) MARSDEN C. D., PARKES J. D., REES J. E.:
Propranolol in parkinson's disease.
Lancet 2: 410 (1974)

97) MARSHALL J., WALSH E. G.:
Physiological tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 19: 260-267 (1956)

98) MARSHALL J.: Physiological tremor in children.
N. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 22: 33-35 (1959)

99) MARSHALL J.: The effect of ageing upon physiological tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 24: 14-17 (1961)

100) MARSHALL J.:
Observations on essential tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 25: 122-125 (1962)

101) MARSHALL J., SCHNIEDEN H.:
Effect of adrenaline, noradrenaline, atropine and nicotine on some types of human tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29: 214-218 (1966)

102) MARSHALL J.:
Tremor.
In: Handbook of Clinical Neurology
(Vinken P. J., Bruyn G. W., Hrsg.)
North Holland, Amsterdam, 6: 809-825 (1968)

103) MELAMED E., LAHAV M., ATLAS D.:
Direct localisation of ß-adrenoceptor sites in rat cerebellum by a new fluorescent analogue of propranolol.
Nature (Lond.) 261: 420-422 (1976)

104) MODESTIN J.: Beta-Rezeptorenblocker in der Psychiatrie.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 44: 579-596 (1976)

105) MORGAN M. H., HEWER R. L., COOPER R.:
Effect of beta adrenergic blocking agent propranolol on essential tremor.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36: 618-624 (1973)

106) MURMANN W., ALMIRANTE L., SACCANI-GUELFI N.:
Central nervous system effects of four beta-adrenergic receptor blocking agents.
J. Pharm. Pharmacol. 18: 317-318 (1966)

107) MURRAY T. J.:
Treatment of essential tremor with propranolol.
Can. Med. Ass. J. 107: 984-986 (1972)

108) MYLLE G., BOGAERT L. van:
Etudes anatomo-cliniques de syndromes hypercinetiques complexes.
Mschr. Psychiat. Neurol. 103: 28-43 (1940)

109) MYLLE G., BOGAERT L. van:
Du tremblement essentiel non familial.
Mschr. Psychiat. Neurol. 115: 80-90 (1948)

110) OWEN D. A. L., MARSDEN C. D. :
Effect of adrenergic ß-blockade on parkinsonian tremor.
Lancet 2: 1259-1262 (1965)

111) PAGET G. E. : Brit. Med. J. 2: 1266 (1966)

112) PAINTAL A. S. :
Facilitation and depression of muscle stretch receptors by repetitive antidromic stimulation, adrenaline and asphyxia.
J. Physiol. (Lond.) 148: 252-266 (1959)

113) PAKKENBERG H. :
Propranolol in essential tremor.
Lancet 1: 633 (1972)

114) POECK K. : Neurologie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 3. Aufl., (1974)

115) POWELL C. E., SLATER I. H. :
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 122: 480-488 (1958)

116) RAPER C., McCULLOCH M. W. :
Adrenoceptor classification.
Med. J. Austr. 2: 1331-1335 (1971)

117) REDFEARN J. W. T. :
Frequency analysis of physiological and neurotic tremors.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20: 302-313 (1957)

118) SANDLER M., FELLOWS L. E., CALNE D. B., FINDLEY L. J. :
Oxprenolol and Levodopa in parkinsonian patients.
Lancet 1: 168 (1975)

119) SCHÄFER E. A., CANNEY H. E., TUNSTALL J. O. :
On the rhythm of muscular response to volitional impulses in man.
J. Physiol. (Lond.) 7: 111-117 (1886)

120) SCHOU M. : Psychopharmacologia 1: 65-78 (1959)

121) SCHOU M., BAASTRUP P. C., GROF P., ANGST J.:
Brit. J. Psychiat. 116: 615-619 (1970)

122) SCHWAB R. S., PRICHARD J. S.:
Situational stresses and extrapyramidal disease in different personalities.
Ass. Res. Nerv. Dis. Proc. 29: 48-60 (1950)

123) SEVITT I.: The effect of adrenergic beta-blocking drugs on tremor.
Practitioner 207: 677-678 (1971)

124) SEVITT I.: A comparison of propranolol and benzhexol in essential tremor.
Practitioner 213: 91-96 (1974)

125) SIKES J. C., SIKES Z. S.:
Dis. Nerv. Syst. 31: 52-55 (1970)

126) STRANG R. R.:
Clinical trial with a beta-receptor antagonist (propranolol) in parkinsonism.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28: 404-406 (1965)

127) STRÖMGREN E., SCHOU M.:
Postgrad. Med. 35: 83-86 (1964)

128) SUTHERLAND J. M., EDWARDS V. E., EADIE M. J.:
Essential (hereditary or senile) tremor.
Med. J. Austr. 2: 44-47 (1975)

129) SWEET R. D., BLUMBERG J., LEE J. E., McDOWELL F. H.:
Propranolol treatment of essential tremor.
Neurology (Minneap.) 24: 64-67 (1974)

130) Symposium on "ADRENERGIC RECEPTORS MEDIATING METABOLIC RESPONSES."
Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol. 29: 1350-1429 (1970)

131) Symposium on LEVODOPA IN PARKINSONs DISEASE
Clin. Pharmacol. Therap. 12: 317-416 (1971)

132) Symposium on LEVODOPA
J. Amer. Med. Ass. 218: 1903-1927 (1971)

133) TERÄVÄINEN H., FOGELHOLM R., LARSEN A.:
Effect of propranolol on essential tremor.
Neurology 26: 27-30 (1976)

134) THOMPSON M. K.:
Effect of oxprenolol on parkinsonian tremor.
Lancet 2: 388 (1972)

135) TURNER P., GRANVILLE-GROSSMAN K. L., SMART J. V.:
Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis and anxiety states.
Lancet 2: 1316-1318 (1965)

136) TYRER P. J., LADER M. H.:
Tremor in acute and chronic anxiety.
Arch. Gen. Psychiat. 31: 506-509 (1974)

137) TYRER P. J., LADER M. H.:
Response to propranolol and diazepam in somatic and psychic anxiety.
Brit. Med. J. 2: 14-16 (1974)

138) VACAFLOR L., LEHMAN H. E., BAN T. A.:
Side effects of lithium carbonate treatment.
J. Clin. Pharmacol. 10: 387-389 (1970)

139) VACAFLOR L.:
Lithium side effects and toxicity: The clinical picture.
In: Lithium Research and Therapy.
(Johnson F. N., Hrsg.)
Academic Press, London-New York-San Francisco, 211-225 (1975)

140) VAS C. J.: Propranolol in parkinsonian tremor.
Lancet 1: 182-183 (1966)

141) WHEATLEY D.:
Comparative effects of propranolol and chlordiazepoxide in anxiety states.
Brit. J. Psychiat. 115: 1411-1412 (1969)

142) WINKLER G. F., YOUNG R. R.:
The control of essential tremor by propranolol.
Trans. Amer. Neurol. Ass. 96: 66-68 (1971)

143) WINKLER G. F., YOUNG R. R.:
Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremors of the familial, senile, or essential varieties.
N. Engl. J. Med. 290: 984-988 (1974)

144) WISLICKI L.: Excitatory and depressant effects of ß-adrenoceptor blocking agents on skeletal muscle.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 182: 310-317 (1969)

145) YOUNG R. R., GROWDON J. H., SHAHANI B. T.:
Beta-adrenergic mechanisms in action tremor.
New Engl. J. Med. 293: 950-953 (1975)

LEBENSLAUF

Am 12.3.1939 wurde ich, Heltrud Duhm, geb. Hüneke, als Tochter des Volksschullehrers Hans Hüneke (gest. 1942) und seiner Ehefrau Lydia Hüneke, geb. Schnittker, in Oberlethe (Oldenburg) geboren.

Seit 1965 bin ich mit dem Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Joachim Duhm verheiratet.
Unsere drei Kinder wurden 1966, 1968 und 1971 in Freiburg bzw. Aachen geboren.

Schulausbildung und Studium:

Im Herbst 1945 wurde ich in Grabstede (Kreis Friesland) eingeschult. Von 1950 bis 1959 besuchte ich das Neusprachliche Gymnasium in Westerstede. Die Reifeprüfung legte ich im Februar 1959 ab. Im Sommer 1959 war ich für vier Monate als Praktikantin an der Geburtshilflichen-Gynäkologischen Abteilung des DRK-Krankenhauses in Nordholz tätig.

Mit dem Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1959/60 in Göttingen. Hier legte ich im Oktober 1960 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1962 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Während der ersten drei klinischen Semester bearbeitete ich unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. med. U. Herlyn an der Frauenklinik der Universität Göttingen experimentelle Fragen der Regulation der LTH-Ausschüttung bei pseudograviden Ratten. Weitere Studienorte waren Berlin und Freiburg.
Im Juni 1967 legte ich in Freiburg die Ärztliche Prüfung ab.

Medizinalassistenten-Zeit:

Im Zeitraum Oktober 1970 bis Juli 1971 war ich als Medizinalassistentin an der Abteilung Anatomie der Medizinischen Fakultät der Technischen Hochschule Aachen tätig. Im Mai 1974 konnte ich nach Übersiedlung nach München meine Ausbildung an der 1. Medizinischen Klinik der Universität fortsetzen. Hier war ich bis zum August 1974 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. med. H. Jahrmärker auf einer Frauenstation mit kardiologischem Schwerpunkt tätig. Im September 1974 wechselte ich zur Chirurgischen Klinik der Universität München, in deren von Herrn Professor Dr. med. A. Meyer geführten Frauen-Ambulanz ich im Januar 1975 meine Medizinalassistenten-Zeit beendete.

Die Approbation als Arzt erfolgte im März 1975.